

12. 繁殖毒性及び催奇形性

(1) ラットを用いた繁殖毒性試験-1 (3世代)

毒性資料No. 原体-30

検体の純度：

供試動物： SD系OFAラット、1群雄10匹、雌20匹、投与開始時4～5週齢

投与期間： P世代：投与開始より交配前13週間及びF1児離乳までの約20週間

F1世代：離乳時から交配前13週間及びF2児の離乳までの約21週間

F2世代：離乳時から交配前13週間及びF3児の離乳までの約21週間

(1974年10月3日～1975年12月10日)

投与方法：検体を0、250、500及び2000ppmを含有する飼料を自由に摂食させた。

なお、成長速度が速く摂餌量の多いと考えられる最初の5週間のみ半分の濃度とした。検体は飼料中で安定であったため、毎月1回飼料を調製した。

方法及び試験項目：概要を次頁の表にまとめた。

一般状態及び死亡率； 全動物について一般状態及び生死を毎日観察した。

交配及び妊娠の確認；雄1匹、雌2匹を15日間同居させた。(妊娠0日についての記載なし。)

摂餌量・飲水量； 最初の5週は週1回、その後は週2回測定した。

体重； 最初の5週は週1回、その後は週2回測定した。

出産後の児の検査； 出生時の生存時数、死産児数及び生後4日後の死亡児数を記録した。また、生後1、4、7、14日の体重を同腹児単位で測定し、生後21日目は個体別に測定した。生後21日目の離乳時に性比を記録した。

臓器重量； F3児を離乳時に屠殺し、母動物一腹あたり雌雄各1例ずつ選び、心、肝、脾及び腎について臓器重量を測定した。

肉眼的病理検査； 全ての世代の親動物及び全ての児動物について、胸腹腔内の主要臓器を肉眼的に観察した。

病理組織学的検査； F3児を離乳時に屠殺し、母動物一腹あたり雌雄各1例ずつ選び、脳、甲状腺、心、胃、空腸、肝、膀胱、脾、腎、副腎、精巣、卵巣、大腿骨を摘出し、10%緩衝ホルマリンまたはブアン固定液で固定して組織標本作製し、病理組織学的に検査した。なお、F3児以外にも肉眼的に異常の認められた組織については同様に病理組織学的検査を行った。

骨格検査； F3児離乳時に、母動物一腹あたり雌雄各1例についてアリザニン染色骨格標本作製して骨格を検査した。

表. 試験の概要

世代	期間(週)	作業手順	試験項目
P	生育(13)	雄1対雌2で交配。	体重、摂餌量、飲水量： 最初の5週は週1回測定、その後は週2回測定 交尾状況の観察
	交配(2)		
	妊娠(3)		毎日観察
F1	出産		出産状況の観察 生児数、死産児数
	哺育(3)	生後4日目に同腹児数13以上の 場合、無作為に屠殺して13 匹に調整	児体重：生後1、4、7、14日測定(同腹児単位) 21日(個別測定) 4日目生後死亡数
	離乳	1群雄10匹、雌20匹を残し屠 殺 P世代親動物を屠殺	21日(離乳時)性比 屠殺動物について剖検し肉眼的に観察 剖検、異常なものは摘出 不妊雌動物の卵巣及び子宮検査：着床痕数 不妊雄動物の精巣を病理組織検査
	生育(13) 交配(2) 妊娠(3)	┌ └ (P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	出産 哺育(3) 離乳		
	F2	生育(13) 交配(2) 妊娠(3)	┌ └ (P世代に準ずる)
出産 哺育(3) 離乳		1群雄10匹、雌20匹を残し屠 殺 F1世代親動物を屠殺	
F3		出産 哺育(3) 離乳	児動物(F3)を剖検 F2世代親動物を屠殺

結果：試験結果を試験結果の概要に示した。

・親動物

いずれの世代においても、検体投与による一般症状や死亡は認められず、摂餌量及び飲水量、また、体重推移についても対照群に比して統計学的に有意な差は認められなかった。

・児動物

児の体重はF1及びF2では有意な差は認めなかったが2000ppm群のF3児離乳時体重がやや低かった ($P < 0.05$)。

平均生存産児数、平均死産児数及び平均哺乳期死亡数などにはいずれの世代の児動物においても明らかな用量との関連を持った変動や統計学的有意な差は認められなかった。性比においてF3児の250ppmで雌の数が多かったが用量に関連したものでなく、F1及びF2児の検査では性比に影響は認めないことから検体投与に関連しない偶発的なものと思われた。

F3児の臓器重量で統計学的に有意な低値が散見され、2000ppm群雌の腎重量は実重量及び対体重比のいずれも有意に低かった。しかし、病理組織学的検査ではいずれの臓器においても投与に関連した明らかな変化は認めなかった。また、親動物で剖検所見を認めて病理検査を実施した例においても検体投与に関連すると考えられる変化は認めなかった。

F3児の骨格検査においては、なんら異常は認められなかった。

以上の結果より、3世代にわたり検体を飼料中に混入して投与した場合、500ppm以下の群ではなんら影響を認めなかった。2000ppmにおいては親動物に影響は認めず、児F3においてのみ離乳時体重にわずかに有意な低値を認めたが、有意な影響はF3にのみ認められたものであることから、この濃度での毒性影響はないものと考えられ、無毒性量は親動物及び児動物に対して2000ppm（雄：110.3mg/kg/日、雌：122.6mg/kg/日）と判断される。

繁殖性についても、最高投与量の2000ppmでも影響は認めなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

試験結果の概要（親動物）

世 代		親：P				親：F1				親：F2				親：F3						
投 与 群 (ppm)		0	250	500	2000	0	250	500	2000	0	250	500	2000	0	250	500	2000			
動 物 数	雄	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10			
	雌	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20			
親 動 物	一般状態		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	死亡数	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	平均体重 増加量 (g)	雄	308	314	321	307	331	336	328	341	280	270	291	296						
		雌	190	188	185	178	196	183	185	184	171	151	159	156						
	平均摂餌量 (g/日/ラット)	雄	22.9	22.5	22.2	22.5	21.2	20.8	20.3	22.4	20.7	20.1	20.1	20.5						
		雌	17.8	17.4	17.2	17.4	17.5	16.9	16.6	16.9	16.1	15.0	15.1	15.2						
	検体摂取量 (mg/kg/日) [#]	雄	0	15	29	119	0	15.0	29.6	127.4	0	13.7	27.5	110.3						
		雌	0	17	34	136	0	16.5	32.8	135.3	0	15.0	29.2	122.6						
	飲水量 (ml/日/ラット)	雄	30.2	29.2	29.3	29.8	32.6	31.5	31.6	35.0	27.2	27.8	27.5	27.9						
		雌	24.2	22.5	23.3	25.0	31.2	27.1	28.3	28.1	24.7	21.1	23.1	21.8						
	剖 検	腎	水腎症	雌	—	—	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—				
			嚢胞	雌	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—				
		肺	白斑	雌	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—				
精巢		萎縮	雄	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—					
子宮		水腫	雌	—	—	—	—	4	3	2	1	—	—	—	—					
病 理 検 査	腎	a	雌	/	/	/	/	—	—	—	—	1	—	—	—					
		b		/	/	/	/	—	—	—	—	1	—	—	—					
	肺	c	/	/	/	/	/	/	/	/	1	—	—	—						
	精巢	d	雄	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1	/	/					

(Student t-検定)

[#]交配前13週の検体摂取量（成長期で摂餌量の多い最初の5週は半分の濃度で投与している）

—：異常なし /：実施せず

a：尿細管上皮褐色色素沈着

b：嚢胞（硝子質）

c：肺胞への細胞浸潤（細胞質に空胞を有するマクロファージ）

d：精細管萎縮

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

試験結果の概要 (児動物)

世 代		親 : P 児 : F1				親 : F1 児 : F2				親 : F2 児 : F3					
投 与 群 (ppm)		0	250	500	2000	0	250	500	2000	0	250	500	2000		
交配母動物数		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20		
妊娠母動物数		17	18	19	20	17	17	17	18	20	17	19	20		
児 動 物	平均生存産児数/腹 (総数)	13.5 (230)	12.7 (229)	13.4 (254)	12.5 (238)	13.8 (236)	14.4 (244)	13.8 (234)	12.3 (222)	12.9 (258)	11.8 (200)	13.6 (258)	11.7 (222)		
	平均死産児数/腹 (総数)	0.17 (3)	0.38 (7)	0.63 (12)	0.45 (9)	0.29 (5)	0.0 (0)	0.17 (3)	0.66 (12)	0.55 (11)	0.17 (3)	0.26 (5)	0.75 (15)		
	哺乳期死亡数/腹 (総数)	0.23 (4)	0.38 (7)	0.47 (9)	0.42 (8)	0.35 (6)	0.52 (9)	0.29 (5)	0.27 (5)	0.45 (9)	0.35 (6)	0.15 (3)	0.15 (3)		
	平均産児体重(g)	6.29	6.46	6.20	6.16	6.13	6.20	6.13	6.27	6.23	6.40	6.37	6.09		
	平均離乳時体重(g)	44.9	43.2	41.2	40.5	40.2	37.3	38.4	36.5	38.3	41.7	37.0	33.6*		
	性比 (雄/雌)	119 /109	108 /120	117 /130	107 /126	112 /120	117 /119	114 /115	107 /112	123 /128	78 /117	133 /123	104 /115		
	臓器 重量 A/R#	体重	雌雄	/	/	/	/	/	/	/	-	-	-	-	
		心	雌	/	/	/	/	/	/	/	-/-	-/-	-/ ↓93	-/-	
		肝	雄	/	/	/	/	/	/	/	-/-	-/ ↓93	-/-	-/-	
		脾	雄	/	/	/	/	/	/	/	/	-/-	-/-	-/-	-/ ↓90
			雌	/	/	/	/	/	/	/	/	-/-	-/-	-/ ↓89	-/-
	腎	雌	/	/	/	/	/	/	/	/	-/-	-/-	-/ ↓91	↓86/ ↓94	
	検査動物数		雄/雌	-	-	-	-	-	-	-	96/ 95	61/ 89	103/ 89	84/ 89	
	剖 検	肝	結節	雌/雄	-	-	-	-	-	-	0/1	0/0	0/0	1/0	
		腎	水腎症	雌/雄	-	-	-	-	-	-	0/4	2/1	1/0	1/0	
卵巣		嚢腫	雌	-	-	-	-	-	-	1	0	0	0		
精巣		萎縮	雄	-	-	-	-	-	-	0	1	0	0		
検査動物数		雄/雌	/	/	/	/	/	/	/	20/ 20	17/ 17	19/ 19	19/ 19		
主 な 病 理 所 見	肝	a	雌	/	/	/	/	/	/	1	0	0	0		
	腎	b	雌/雄	/	/	/	/	/	/	0/8	1/1	2/2	2/3		
	精巣	c	雄	/	/	/	/	/	/	0	1	0	0		
骨格検査		雄/雌	/	/	/	/	/	/	/	-/-	-/-	-/-	-/-		

↓ : P<0.05、↓↓ : P<0.01 (Student t-検定)

- : 異常なし、/ : 実施せず、# : A (実重量) / R (対体重比) : 対照を100とした場合の値

a : 小結節 (正常組織)、b : 腎盂腔拡張、c : 精細管萎縮

(2) ラットを用いた繁殖毒性試験-2 (2世代)

毒性資料No. 原体-31

検体の純度：

供試動物： Cr1:CD BR系ラット、1群雄28匹、雌28匹、投与開始時約9週齢

投与期間： P世代：交配前10週間及びF1b児離乳までの約29週間

F1世代：離乳時から交配前10週間及びF2b児の離乳までの約31週間
(1989年8月17日～1990年8月10日)

投与方法：検体を0、300、1000及び3000ppmを含有する飼料を自由に摂食させた。

なお、親動物で体重増加の有意な減少、生存児の減少が認められ、3000ppmは最大耐量を超えるものと判断されたため、3000ppm投与はF1世代のF2aのための交配時までとし、途中から投与量を2000ppmとした。飼料は毎週調製した。

方法及び試験項目：概要を次頁の表にまとめた。

一般状態及び死亡率； 全動物について一般状態及び生死を午前及び午後の2回、毎日観察した。

摂餌量； 摂餌量はP及びF1a世代の交配前期間について毎週測定した。雄では交配後期間について測定した。交配した雌は妊娠中及び哺育中にも測定した。

体重； 雄は週1回、雌交配前期間は週1回、妊娠0、7、14及び20日、哺育0、4、7、14及び21日に測定した。また雌雄とも剖検日にも測定した。雌で交配・妊娠の徴候が認められない場合は週1回の測定とした。

交配及び妊娠の確認； 交配はP及びF1親動物でF1a, b及びF2a, bを得る為に各親世代で2回実施した。なお、児aの離乳後2週間の回復期間をおいて児bのための交配を行った。また、F1aからF2児を得た。雌雄1対1で同居させ、膣スミア標本に精子を認めたか膣栓を認めて交配を確認した日を妊娠0日とした。妊娠の確認は膣血管粘膜の確認か子宮の触診により行った。

剖検時検査； P及びF1親動物の死亡及び切迫屠殺例について剖検して所見を記録した。出産しなかった雌は特に生殖器官について注意して剖検した。

P及びF1親動物はF1b及びF2b離乳時に剖検した。

児動物は離乳時に各世代 (F1a、F1b、F2a及びF2b) の各群雌雄10匹について剖検した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

剖検時は外表、全ての開口部、頭部、胸腔、腹腔及び骨盤腔を肉眼的に検査し、以下の臓器について10%緩衝ホルマリンで固定し、保存した。P親動物及びF1親動物の対照群と最高投与群についてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、病理組織学的に検査した。出産しなかった雌の生殖器官についても病理組織学的に検査した。

頸部、凝固腺、精巣上部、心臓、腎、肝、卵巣、下垂体、前立腺、精嚢、脾臓、精巣、子宮、膈、変化を認めた部位

繁殖性に関する指標；

$$\text{交尾率} = \frac{\text{交尾雌動物数}}{\text{雄と同居した雌動物数}} \times 100$$

$$\text{雌の受胎率} = \frac{\text{妊娠した雌動物数}}{\text{交尾雌動物数}} \times 100$$

$$\text{雄の受胎率} = \frac{\text{妊娠させた雄動物数}}{\text{雌と同居した雄動物数}} \times 100$$

$$\text{出産率} = \frac{\text{生存児を出産した動物数}}{\text{妊娠雌動物数}} \times 100$$

$$\text{生存率} = \frac{\text{生後4日の生存児数}}{\text{出産児数}} \times 100$$

$$\text{離乳率} = \frac{\text{生後21日の生存児数}}{\text{生後4日選抜後の生存児数}} \times 100$$

$$\text{腹あたりの雄の率（生後0、4（選抜前）及び21日）} = \frac{\text{腹あたり雄生存児数}}{\text{腹あたり生存児数}} \times 100$$

表. 試験の概要

世代	期間(週)	作業手順	試験項目
P	交配前(10)		体重、摂餌量
	交配(3)	雄1対雌1で交配。	交尾状況の観察
	妊娠(3)		毎日観察
	出産		生存児数、死亡児数、性別
	哺育(3)	F1a 生後4日目に同腹児雌雄各4匹(8匹以上)無作為に選抜 その他の児は剖検	生存児：外表異常の検査、重量測定 死亡児：肉眼的検査 4日目生存児数、死亡児数、性別、外表異常の検査、重量測定 肉眼的検査 生後7, 14, 21日目生存児数、性別外表異常の検査、重量測定
	離乳	F1a離乳時腹当り雌雄各1匹、群で雌雄各28匹となるよう無作為に選抜(F2世代の親動物とした)	各群の児雌雄各10匹を無作為に選択して剖検、病理検査、他の残りの動物は屠殺
	回復期間(2)		
	交配(3)	F1bのための交配 (F1aと同様)	
	:		
	:		
F1	離乳	P親動物屠殺	各群の児雌雄各10匹を無作為に選択して剖検 他の残りの動物は屠殺 親動物剖検、病理検査(各群雌雄10匹)
	生育/交配前(10)	} (P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	交配(3)		
	妊娠(3)		
	出産		
	哺育(3)		各群の児雌雄各10匹を無作為に選択して剖検、病理検査、他の残りの動物は屠殺
	離乳		
	回復期間(2)		
	交配(3)	F2bのための交配 (F2aと同様)	
	妊娠(3)	} (P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
出産			
哺育(3)			
離乳			
		F1世代親動物を屠殺	親動物剖検、病理検査(各群雌雄10匹)

結果：試験結果の概要を表に示した。

P親動物；F1a交配前の雌雄で検体投与に関連した症状は認められなかった。

3000ppm F1a及びF1bの哺育期間中、各1例の雌で円背位や緩慢、衰弱などがみられ、瀕死状態であったために切迫屠殺した。また、F1b哺育期間中に11例の雌で全児が死亡したために屠殺した。対照群においても同期間中に1例で全児死亡がみられ屠殺した。

1000ppmでは雄1例で後肢の浮腫がみられたため、また別の1例では鼻部の外傷とあえぎ呼吸を認めたため屠殺した。

F1bのための妊娠及び哺育期間中には雌雄共に検体に関連した症状は認めなかった。

3000ppmの雌雄及び1000ppm雌の体重増加量は有意に低下した。

摂餌量では3000ppm雌雄で有意に少なく、雌雄1000ppmでも有意に低い週（雄：1, 8及び9週、雌：1, 2及び4週）が散見された。

F1a及びF1bのための交配時、雌雄の受胎率に有意な変化は認めなかった。出産率に有意な差は認めなかったが、3000ppm F1b児の妊娠をした雌3例では生存児を出産しなかった。

F1a親動物；F1a親動物では雌雄共に、F2a及びF2bのための交配前から妊娠、哺育期間まで検体投与に関連した症状は認められなかった。

3000/2000ppm（F2a交配後2000ppm）、1000ppm、300ppm及び対照群の雌ではF2bの妊娠中ないし哺育期間中に各1例（300ppmのみ2例）が死亡したが、死亡する前に一般症状の異常は認めなかった。300ppm雄の1例に組織塊を認め屠殺した。

3000/2000ppm（F2a交配後2000ppm）の雌雄及び1000ppm雌の体重増加は有意に低かった。

摂餌量は3000/2000ppm（F2a交配後2000ppm）の雌雄共に試験期間を通して有意に低い週が多かった。1000ppm雌でもF2a交配前期間ならびに妊娠期間中に有意に低い週が認められた。

F2a及びF2bのための交配で、雌雄の受胎率、交配日数に有意な変化は認めなかった。3000/2000ppm（F2a交配後2000ppm）F2aでのみ妊娠期間がわずかながら有意に短かった。

F1児動物；3000ppm F1a児では小型化、動作緩慢、健康状態の悪化（薄毛、眼・鼻周囲の褐色の汚れ、粗毛）が高い頻度で認められ哺育後期（哺育14～21日）で特に顕著だった。F1b児では小型化、円背位、ふるえ、同腹児消失数の増加（食殺と推定された）を認めた。F1a及びF1b児1000ppm及び300ppmに検体投与に関連した症状は認めなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

生後4日の生存率は3000ppmのF1a及びF1b児で対照群に比べて有意に低かった。300ppm F1a児でも有意に低かったがより高濃度の1000ppmでは変化がなく、300ppmの変化は投与に関連しないものと考えられた。

離乳率が3000ppm F1b児で有意な低値となったが、ここでは児動物の死亡数が増加、食殺や食殺によると考えられる児の消失が多かった。F1aにおいては離乳率に有意差は認めなかった。

3000ppmでは F1a児で生後0日の腹当りの生存児数が有意に低かった。F1bでは平均産児数と生後0及び4日の生存児数が有意に少なかった。

3000ppmでF1a及びF1b児の同腹生存児数を共変量として求めた調整体重は出生時（0日）から21日までの哺育期間を通して有意に低かった。

剖検においては、3000ppm F1a児の生後4日に選抜されなかった児及び死亡児の数例でのみ胃や腸内に黒色粘性物が認められた。

F2児動物；3000/2000ppm（F2a交配後2000ppm）ではF2a及びF2b児は小型化し、円背位や動作の緩慢が観察された。

1000及び300ppmでは検体投与に関連した影響は認めなかった。

3000/2000ppm（F2a交配後2000ppm）F2a及びF2b出産児数及び生存児数が有意に少なく、F2bでは生後4日の生存児数も有意に少なかった。

3000/2000ppm（F2a交配後2000ppm）の同腹児生存児数を共変量として求めた調整体重はF2a児の出生時（0日）から21日（雌の7日を除く）までの哺育期間を通して有意に低かった。F2b児では出生時（0日）及び21日（雌のみ14日も）で有意に低かった。

検体を飼料中に混入して投与した結果、3000/2000ppm（F2a交配後2000ppm）投与の雌雄親動物で体重増加量、摂餌量などが減少した。また、同群のF1及びF2児動物では、緩慢や円背位、粗毛、ふるえ等が認められ、平均産児数、体重、生存率、離乳率などの各項目で有意な低値が認められた。

1000ppmでは雌親動物（P及びF1a）で体重増加量の減少と雌雄親動物（P及び/またはF1a）の摂餌量減少を認めた。一方、児動物では投与に関連した変化は認められなかった。

300ppmでは雌雄の親ならびに児動物に投与に関連した変化を認めなかった。

親動物の交配及び繁殖性に各世代、各交配で一定した変化はみられず、検体投与の影響は認めないものと考えられた。

以上より無毒性量は親動物で300ppm（P 雄：16.7mg/kg/日、雌：21.3mg/kg/日、F1 雄：20.6mg/kg/日、雌：24.8mg/kg/日）、児動物に対して（1000ppm雄：55.1mg/kg/日、雌：71.4mg/kg/日）と判断された。

繁殖性については最高投与量の3000/2000ppm（F2a交配後2000ppm）で影響が認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表. 試験結果の概要 (P親動物)

世 代		親 : P				児 : F1a				親 : P				児 : F1b				
投 与 群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000	0	300	1000	3000	0	300	1000	3000	
動 物 数	雄	28	28	27 ^{#2}	28	28	28	27	27	28	28	27	27	28	28	27	27	
	雌	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	27	28	28	28	27	
一般状態	雄/雌	-/-	-/-	-/-	-/a	-/-	-/-	-/-	-/a	-/-	-/-	-/-	-/a	-/-	-/-	-/-	-/a	
	死亡数 ^{#1}	雄	0	0	1 ^{#2}	0	0	0	1 ^{#3}	0	0	0	1 ^{#3}	0	0	0	11 ^{#4, #5}	
平均体重増加量 (g) [交配前期間]	雄	188	179	169	↓103	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	
	雌	81	78	↓65	↓42	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	
平均摂餌量 (g/日/ラット) [交配前期間]	雄	24.9	24.2	23.6	↓20.5	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	
	雌	19.1	18.6	18.0	↓17.0	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	
平均検体摂取量 (mg/kg/日) [交配前期間]	雄	—	16.7	55.1	158.8	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	
	雌	—	21.3	71.4	214.0	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	
親 動 物	交尾率 (%)	100	100	100	100	96	100	93	96	96	100	93	96	96	100	93	96	
	雄の受胎率 (%)	96	89	96	100	93	86	93	85	93	86	93	85	93	86	93	85	
	雌の受胎率 (%)	96	89	96	100	96	86	96	88	96	86	96	88	96	86	96	88	
	平均交配日数	2.4	2.1	2.3	3.0	3.0	2.5	3.2	2.3	3.0	2.5	3.2	2.3	3.0	2.5	3.2	2.3	
	出産率 (%)	100	100	93	100	100	100	100	87	100	100	100	87	100	100	100	87	
	平均妊娠期間 (日)	21.8	22.0	22.2	22.0	22.1	22.3	22.2	22.4	22.1	22.3	22.2	22.4	22.1	22.3	22.2	22.4	
	生存児を認めた雌 (%)	100	100	93	100	100	100	100	83	100	100	100	83	100	100	100	83	
	死産児を認めた雌 (%)	19	12	28	18	27	25	8.0	30	27	25	8.0	30	27	25	8.0	30	
	全死産児を認めた雌 (%)	0.0	0.0	7.4	0.0	0.0	0.0	0.0	4.8	0.0	0.0	0.0	4.8	0.0	0.0	0.0	4.8	
	児を出産しなかった雌 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	14	0.0	0.0	0.0	14	0.0	0.0	0.0	14	
	主な剖検所見		P 雄				P 雌				P 雌							
	検査動物数		28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28
	子宮	淡明巣/域	—	—	—	—	1	0	0	4	1	0	0	4	1	0	0	4
赤色巣/域		—	—	—	—	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	2	
暗色巣/域		—	—	—	—	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0	3	
内腔充満 (液状物)		—	—	—	—	1	0	3	2	1	0	3	2	1	0	3	2	
腎	粗い腎表面または斑状	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	2	
	腎盂拡張	3	0	1	3	0	2	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	
主な病理組織所見 () 検査臓器数																		
肝	単核細胞浸潤	1 (28)	0 (0)	0 (0)	3 (28)	1 (28)	0 (4)	0 (2)	1 (28)	1 (28)	0 (4)	0 (2)	1 (28)	1 (28)	0 (4)	0 (2)	1 (28)	
	子宮	拡張	—	—	—	—	3 (28)	0 (3)	3 (4)	3 (28)	3 (28)	0 (3)	3 (4)	3 (28)	3 (28)	0 (3)	3 (4)	3 (28)
腎臓	のう胞	0 (4)	0 (0)	2 (3)	0 (4)	1 (1)	0 (2)	0 (0)	0 (3)	1 (1)	0 (2)	0 (0)	0 (3)	1 (1)	0 (2)	0 (0)	0 (3)	
	腎盂拡張	3 (4)	0 (0)	0 (3)	4 (4)	0 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (3)	0 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (3)	0 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (3)	

↓ : P<0.01 (Dunnnett検定), a:1例に円背位、緩慢、衰弱等を認めた、^{#1}:いずれも屠殺例、^{#2}:3週目に外傷による切迫屠殺、^{#3}:後肢の浮腫による切迫屠殺、^{#4}:哺育期間中に全児動物死亡したために屠殺、^{#5}:哺育期間中全身状態悪化のため屠殺、—:投与に関連する所見なし、--:未算出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表. 試験結果の概要 (F1親動物)

世 代		親 : F1a		児 : F2a		親 : F1a		児 : F2b	
投 与 群 (ppm)		0	300	1000	3000 ^{#1}	0	300	1000	3000 ^{#1}
動 物 数	雄	28	28	28	28	28	28	28	28
	雌	28	28	28	28	28	28	28	28
一般状態	雌雄	—	—	—	—	—	—	—	—
	死亡数	雄	0	0	0	0	0	1 ^{#2}	0
平均体重増加量 (g) [交配前期間]	雄	295	302	301	↓234	—	—	—	—
	雌	117	108	↓100	↓98	—	—	—	—
平均摂餌量 (g/日/77)	雄	28.9	28.9	28.2	↓23.0	—	—	—	—
	雌	20.1	19.8	18.5	18.7	—	—	—	—
平均検体摂取量 (mg/kg/日) [交配前期間]	雄	—	20.6	68.6	164.7	—	—	—	—
	雌	—	24.8	82.1	191.0	—	—	—	—
親 動物	交尾率 (%)	93	100	96	96	100	100	100	93
	雄の受胎率 (%)	86	89	93	86	75	79	86	75
物	雌の受胎率 (%)	92	89	96	89	75	79	86	84
	平均交配日数	2.5	3.0	2.3	2.4	3.7	3.8	3.2	2.7
出産率 (%)	100	96	100	100	95	100	100	95	
平均妊娠期間 (日)	22.4	22.6	22.2	↓22.1	22.2	22.5	22.4	22.1	
生存児を認めた雌 (%)	100	96	100	100	90	95	96	95	
死産児を認めた雌 (%)	17	25	7.7	8.3	32	19	30	35	
全死産児を認めた雌 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	5.0	0.0	0.0	4.8	
児を出産しなかった雌 (%)	0.0	4.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
主な剖検所見		P 雄				P 雌			
検査動物数		28	28	28	28	28	28	28	28
精巢	小型化	2	2	0	3	—	—	—	—
	子宮	内腔充満 (液状物)	—	—	—	—	2	0	1
小型化		—	—	—	—	0	0	0	1
腎	斑状	2	2	1	1	0	0	0	0
	腎盂拡張	2	0	0	1	0	3	0	1
主な病理組織所見 () 検査臓器数									
肝	単核細胞浸潤	0(28)	1(4)	1(2)	5(28)	11(28)	0(0)	0(0)	6(28)
精巢	萎縮/変性	2(28)	3(4)	0(0)	4(28)	—	—	—	—
子宮	拡張	—	—	—	—	5(28)	0(2)	1(4)	3(28)
	ヘモグロビン沈着/筋層	—	—	—	—	9(28)	0(2)	0(4)	7(28)
腎	腎盂拡張	2(7)	1(6)	0(4)	1(2)	0(1)	3(3)	0(0)	1(1)

↓ : P<0.05、↓ : P<0.01 (Dunnnett検定)、^{#1}: F2aの為の交配後は2000ppmとした、^{#2}: 組織塊を認めた為屠殺
— : 投与に関連する所見なし、— : 未算出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表. 試験結果の概要 (F1児動物)

世 代		親 : P				児 : F1a				親 : P		児 : F1b			
投 与 群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000	0	300	1000	3000		
生後4日生存率 (%)		99	↓97	98	↓96	98	99	97	↓79	98	99	97	↓79		
離乳率 (%)		100	99	100	100	98	100	99	↓67	98	100	99	↓67		
出産親動物数		27	25	27	28	26	24	25	21	26	24	25	21		
児 動 物	平均産児数 (総数)	14.0 (377)	13.2 (329)	13.7 (369)	12.8 (358)	14.27 (371)	14.00 (336)	12.40 (310)	↓10.48 (220)	14.27 (371)	14.00 (336)	12.40 (310)	↓10.48 (220)		
	総生存児数 (%)	369 (98)	324 (99)	342 (91)	337 (94)	355 (96)	324 (96)	305 (99)	187 (85)	355 (96)	324 (96)	305 (99)	187 (85)		
	総死産児数	7	5	12	18	14	12	4	33	14	12	4	33		
	生後4日生存率 (%)	99	97	98	92	96	99	97	73	96	99	97	73		
	離乳率	100	100	100	100	95	100	100	61	95	100	100	61		
	雄産児数 (%) 0日	50	51	49	56	48	46	55	47	48	46	55	47		
	平均生後 生存児数	0日	13.67	12.96	13.68	↓12.04	13.65	13.50	12.20	↓9.35	13.65	13.50	12.20	↓9.35	
		4日 (選抜前)	13.56	12.56	13.44	12.46	13.35	13.33	11.80	↓8.71	13.35	13.33	11.80	↓8.71	
		7日	7.93	7.96	7.96	8.00	7.84	7.75	7.28	6.82	7.84	7.75	7.28	6.82	
		21日	7.93	7.92	7.96	7.96	7.80	7.75	7.28	6.58	7.80	7.75	7.28	6.58	
	平均 生存児体重 (g) (実体重 /調整体重 #1)	0d	雄	6.20 /6.26	6.45 /6.42	6.15 /6.20	5.64 /↓5.57	6.24 /6.41	6.43 /6.58	6.36 /6.29	5.29 /↓5.03	6.24 /6.41	6.43 /6.58	6.36 /6.29	5.29 /↓5.03
			雌	5.83 /5.89	6.05 /6.02	5.80 /5.85	5.37 /↓5.29	5.85 /6.00	6.10 /6.22	5.90 /5.92	4.95 /↓4.66	5.85 /6.00	6.10 /6.22	5.90 /5.92	4.95 /↓4.66
		4d	雄	9.51 /9.67	10.28 /10.15	9.53 /9.66	8.39 /↓8.22	9.99 /10.45	10.71 /11.05	10.17 /10.13	7.84 /↓7.08	9.99 /10.45	10.71 /11.05	10.17 /10.13	7.84 /↓7.08
			雌	9.04 /9.21	9.76 /9.61	9.11 /9.25	7.97 /↓7.79	9.23 /9.42	10.29 /10.47	9.23 /9.30	7.60 /↓7.16	9.23 /9.42	10.29 /10.47	9.23 /9.30	7.60 /↓7.16
		7d	雄	15.94 /15.88	16.82 /16.81	15.94 /15.98	13.18 /↓13.21	16.93 /17.05	18.19 /18.28	16.85 /16.80	11.37 /↓11.20	16.93 /17.05	18.19 /18.28	16.85 /16.80	11.37 /↓11.20
雌			15.20 /15.12	15.98 /15.96	15.23 /15.28	12.59 /↓12.64	16.23 /16.30	17.27 /17.32	15.71 /15.73	11.23 /↓11.09	16.23 /16.30	17.27 /17.32	15.71 /15.73	11.23 /↓11.09	
14d		雄	33.35 /33.30	34.89 /34.83	33.25 /33.26	25.71 /↓25.79	35.33 /35.22	37.36 /37.27	34.32 /34.36	20.99 /↓21.16	35.33 /35.22	37.36 /37.27	34.32 /34.36	20.99 /↓21.16	
		雌	32.21 /32.16	33.38 /33.32	31.94 /31.96	24.82 /↓24.92	33.82 /33.64	35.75 /35.60	32.59 /32.53	20.84 /↓21.23	33.82 /33.64	35.75 /35.60	32.59 /32.53	20.84 /↓21.23	
21d		雄	53.33 /53.3	56.47 /56.4	53.14 /53.2	35.20 /↓35.3	57.66 /57.40	61.15 /60.92	56.04 /56.09	33.15 /↓33.58	57.66 /57.40	61.15 /60.92	56.04 /56.09	33.15 /↓33.58	
		雌	51.30 /51.21	53.57 /53.46	50.64 /50.67	33.68 /↓33.84	54.52 /54.64	57.94 /58.01	52.30 /52.22	35.37 /↓35.27	54.52 /54.64	57.94 /58.01	52.30 /52.22	35.37 /↓35.27	
哺乳期死亡総数 (屠殺・食殺等含む)		3	11	7	14	11	4	11	78	11	4	11	78		
主な剖検所見		児 F1a 雄/雌				児 F1b 雄/雌									
検査動物数		10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10		
皮膚	脱毛	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	1/0		

↓ : P<0.05、↓ : P<0.01 (Dunnett検定)、#1: 同腹生存児数を共変量として求めた調整体重

表. 試験結果の概要 (F2児動物)

世 代		親 : F1a		児 : F2a		親 : F1a		児 : F2b		
投 与 群 (ppm)		0	300	1000	3000 ^{#1}	0	300	1000	3000 ^{#1}	
生後4日生存率 (%)		94	97	↓98	↓98	99	↓93	98	97	
離乳率 (%)		96	100	100	95	100	95	99	97	
出産親動物数		24	24	26	24	20	21	23	21	
児 動 物	平均産児数 (総数)	14.42 (346)	13.79 (331)	14.23 (370)	↓12.08 (290)	14.65 (293)	13.38 (281)	14.35 (330)	↓12.33 (259)	
	総生存児数 (%)	341 (99)	322 (97)	368 (100)	286 (99)	277 (92)	277 (97)	313 (95)	234 (91)	
	総死産児数	5	9	2	4	13	4	17	24	
	生後4日生存率 (%)	93	97	98	98	98	94	95	96	
	離乳率 (生後4日選抜後)	96	100	100	95	100	90	99	94	
	雄産児数 (%) 0日	48	49	55	50	48	49	48	46	
	平均生後 0日 生存児数	14.21	13.42	14.15	↓11.92	14.58	13.19	13.61	↓11.70	
	4日 (選抜前)	13.29	12.96	13.88	11.63	14.37	12.24	14.00	↓11.30	
	7日	7.67	7.79	8.00	7.92	8.00	7.70	8.00	7.53	
	21日	7.96	7.79	8.00	7.87	8.00	8.00	7.95	7.47	
	平均 生存児体重 (g) (実重量 /調整重量 ^{#2})	0d 雄	6.28 /6.38	6.45 /6.47	6.06 /6.13	6.02 /↓5.82	6.19 /6.38	6.32 /6.27	6.05 /6.15	5.94 /↓5.69
		雌	5.94 /6.02	5.97 /6.03	5.72 /5.78	5.69 /↓5.49	5.77 /5.94	5.92 /5.88	5.77 /5.86	5.62 /↓5.41
	4d 雄	雄	10.11 /10.22	10.48 /10.49	9.54 /9.84	9.91 /↓9.49	9.58 /9.90	10.34 /10.16	9.58 /9.82	9.27 /8.88
		雌	9.63 /9.70	9.79 /9.90	8.96 /9.22	9.43 /↓8.99	8.97 /9.27	9.74 /9.57	9.12 /9.34	8.81 /8.45
	7d 雄	雄	16.75 /16.78	17.29 /17.18	15.89 /15.97	15.65 /↓15.65	16.02 /16.16	17.52 /17.44	16.34 /16.50	15.07 /14.86
雌		15.63 /15.79	16.15 /16.08	14.87 /14.79	14.93 /14.92	15.38 /15.49	16.34 /16.28	15.42 /15.53	14.45 /14.30	
14d 雄	雄	33.85 /33.89	34.61 /34.55	32.73 /32.80	30.39 /↓30.35	33.20 /33.25	35.62 /35.68	34.08 /34.11	30.51 /30.37	
	雌	32.55 /32.55	32.91 /32.90	31.27 /31.25	29.40 /↓29.43	32.03 /32.10	33.70 /33.78	32.24 /32.29	29.50 /↓29.30	
21d 雄	雄	55.45 /55.57	58.23 /57.98	52.95 /53.16	43.16 /↓43.08	54.37 /54.20	59.30 /59.14	55.06 /54.95	42.96 /↓43.39	
	雌	52.98 /52.98	54.63 /54.70	50.08 /50.15	42.24 /↓42.11	51.36 /51.16	55.64 /55.43	51.80 /51.66	41.17 /↓41.72	
哺乳期死亡総数 (屠殺・食殺等含む)		30	11	7	16	4	30	6	14	
主な剖検所見 雄/雌		児 F2a 雄/雌				児 F2b 雄/雌				
検査動物数		10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	
腎	腎盂拡張	2/1	0/1	0/0	1/1	1/0	1/0	0/0	2/0	
皮膚	脱毛	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	

↓ : P<0.05、↓ : P<0.01 (Dunnnett検定)、^{#1}: F2aの交配前まで3000ppm、その後は2000ppmとした

^{#2}: 同腹児生存児数を共変量として求めた調整重量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(3) ラットを用いた催奇形性試験-1

毒性資料No. 原体-32

検体の純度：

供試動物：OFA (SD系) 妊娠ラット、1群25～30匹

投与期間：妊娠5日目～15日まで（投与日について報告書に記載なし。）

投与方法：検体を1%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させ、0、100、200及び400mg/kgの投与用量で妊娠5から15日まで毎日1回5mL/kgの容量で強制経口投与した。なお、対照群には溶媒のみ同様に投与した。交尾を確認した日を妊娠0日とした。

観察・検査項目：

親動物；一般状態及び生死を毎日観察し、体重を妊娠0、5、15及び20日に測定した。摂餌量を妊娠期間中毎日測定した。

妊娠20日に帝王切開して子宮を摘出し、着床数、吸収胚数（初期及び後期）を検査した。

生存胎児；体重を測定し、群あたり約1/3の胎児について剖検し、立体顕微鏡を用いて口蓋、胸部、腹部、眼及び脳を観察した。残りの胎児については内臓のみ検査した。その後、全例について水酸化カリウム処理し、アリザニン染色骨格標本を作製して骨格を検査した。

結果：結果を表に示した。

親動物；いずれの群においても一般状態に影響はみられなかった。400mg/kg投与群において投与開始以降、統計学的に有意ではなかったが、対照群に比して増体重抑制がみられた。また、摂餌量も同様に低値傾向が認められた。

受胎率では0、100、200及び400mg/kg群でそれぞれ86、68、80及び60%と投与量との関連が明らかではなかったが、400mg/kg投与群で統計学的有意に低かった。平均着床数においても400mg/kg群では対照群の14.37に対し12.27と有意に低い数値であった。吸収胚数には対照群と比して差は認められなかった。

中間用量の200mg/kg群では1例に全吸収胚（後期）が認められたが、本系統の動物では無処理でも認められることがあり、用量に関連した吸収の増加も無い事から意義のあるものとは思われなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

胎児動物；平均胎児体重が100mg/kg群で有意な低値となったが、わずかな差であり、200及び400mg/kg群での有意な変動は認められず、用量に関連性もないことから偶発性のものと考えられた。

胎児の観察及び内臓検査では異常は観察されなかった。

骨格検査では左右非対称な胸骨骨核が対照群を含めた全ての群で認められたが、投与群での発生（1.1～3.1%）は対照群での発生率（4.5%）を超えるものではなく、顕著な骨格形成異常は認めなかった。

いずれの動物においても外表奇形、内臓奇形、骨格奇形は認められなかった。

妊娠ラット妊娠5～15日の間強制経口投与した結果、最高用量400mg/kgでの受胎率が低かった。しかし、胎児への毒性影響や催奇形性の発現は認められなかった。

以上の結果より、本検体の無毒性量は母動物200mg/kg/日、児動物400mg/kg/日と考えられた。また、催奇形性作用は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表. 試験結果 :

投与量 (mg/kg/日)		0	100	200	400	
群当たり動物数		28	25	30	30	
親動物	一般状態	—	—	—	—	
	死亡数 (%)	0	0	0	0	
	体重増加 (g) : 妊娠	0—5日	15	21	19	16
		5—15日	44	37	34	27
		15—20日	64	58	60	51
	摂餌量 (g) : 妊娠	0—5日	16.5	17.0	17.5	17.3
		5—15日	16.7	16.3	15.3	13.9
		15—20日	17.4	16.7	18.1	13.4
	交尾動物数	28	25	30	30	
	受胎動物数 [a]	24	17	24	18	
全吸収胚動物数	0	0	1	0		
妊娠動物数 [b]	24	17	23	18		
受胎率 (%)	86	68	80	↓# 60		
妊娠率 (%)	100	100	96	100		
着床所見	着床数 [a]	[a]	345	221	326	221
		[b]	345	221	314	221
	平均着床数 [a]	[a]	14.37	13.00	13.58	↓12.27
		[b]	14.37	13.00	13.65	↓12.27
	生存胎児数 [a]	[a]	12.91	12.41	11.79	10.88
		[b]	12.91	12.41	12.30	10.88
	死亡胎児数 [a], [b]	0.0	0.0	0.0	0.0	
	吸収胚数	早期 [a], [b]	31	9	17	11
		後期 [a]	4	1	26	14
		[b]	4	1	14	14
合計 (%) [a]		35(10.1)	10(4.5)	43(13.2)	25(11.3)	
[b]	35(10.1)	10(4.5)	31(9.9)	25(11.3)		
胎児動物	検査胎児数	310	211	283	196	
	平均体重 (g)	3.70	↓3.62	3.67	3.66	
	外表異常 (%)	変異	—	—	—	—
		奇形	—	—	—	—
	内臓異常 (%)	変異	—	—	—	—
		奇形	—	—	—	—
骨格異常 (%)	変異-胸骨骨核左右不対称	14 (4.5)	3 (1.4)	3 (1.1)	6 (3.1)	
	奇形	—	—	—	—	

↓ : P<0.05 (t 検定)

↓# : P<0.05 (X² 検定)

— 異常なし

(4) ラットを用いた催奇形性試験-2

毒性資料No. 原体-33

検体の純度：

供試動物：CD (SD) 系妊娠ラット、試験開始時体重 198～245g、1群20匹

投与期間：妊娠6日目～15日（投与日について報告書に記載なし。）

投与方法：投与時に検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させ、0、40、90及び200mg/kgの投与用量で妊娠6から15日まで毎日1回、10mL/kgの容量で強制経口投与した。なお、対照群には溶媒のみ同様に投与した。膣スミアで精子を認めるか栓を確認した日を妊娠1日とした。

観察・検査項目：

親動物；一般状態及び生死を毎日観察し、体重を妊娠 1、3、6～15、16、18及び21日に測定した。摂餌量を妊娠 1、3、6、9、12、16、18及び21日に測定した。

妊娠21日に帝王切開して子宮と卵巣を摘出し、卵巣黄体数、着床数、吸収胚数（初期及び後期）、生存及び死亡胎児数を検査した。

生存胎児；胎児重量を測定し性別と外表異常を検査した。胎盤について重量を測定し異常を記録した。一腹あたり約2/3の胎児について剖検し、頸部、胸部及び腹腔内を検査後、メタノール固定した。その後アリザリンレッド染色骨格標本作製して骨格を検査した。約1/3の胎児についてはブアン固定液で固定し、Wilsonのfree-hand連続切片法で検査した。

結果：親動物の検査結果と胎児動物の主な検査結果を表に示した。

親動物；一般状態はいずれの群も試験期間を通して対照群と違いは認められず、死亡も認めなかった。また、体重及び摂餌量についても影響を認めなかった。妊娠21日目の剖検で母動物の状態に投与に関連する肉眼的な変化は認められなかった。

着床数、生存胎児数、吸収胚、着床前及び胚損失率、平均胎盤重量に投与による影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

児動物；全ての投与群の平均胎児体重が対照群よりもわずかに低かったが、統計学的に有意でなく背景値の範囲内であった。

Free-hand連続切片による内臓検査で背景値の範囲内ではあったが、200mg/kg群で体壁と臓器間に空隙を認めた例が多かった。過去の試験でこの所見は低体重胎児に関連し、わずかに未熟な事を示すものとしてみられている。本試験でも胎児が小さい傾向であった事から、わずかな生長の遅れを示すものと考えられた。(200mg/kg群では背景値の範囲内であったが、小型胎児の発生数が有意 ($P < 0.01$, Fisher検定/申請者により実施) に多かった。)

骨格検査では群間の骨化項目に変化があったが、ほとんどが背景値の範囲内であった。これは同腹仔や群内の胎児重量変化と関連したが、投与量や投与に関連した傾向は認めなかった。

上記の各背景値の範囲については胎児動物の試験結果の表に記載した。

妊娠ラットの器官形成期に検体を0、40、90及び200mg/kg/日の用量で強制経口投与した結果、母動物に対する影響や胎児の生存率に投与の影響は認められなかった。検体投与群で統計学的に有意差のない胎児重量の低値がみられ、200mg/kg/日投与で、体壁と臓器間空隙を認めた例がやや多かった。これらは胎児がわずかに未熟であったことを示すものと考えられた。

以上の結果より、本検体の無毒性量は母動物に対しては200mg/kg/日、胎児動物では90mg/kg/日であった。

また、催奇形性作用は最高投与量200mg/kg/日でも認められなかった

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

試験結果：親動物

投与量 (mg/kg/日)		0	40	90	200		
群当たり動物数		20	20	20	20		
親	一般状態	—	—	—	—		
	死亡数 (%)	0	0	0	0		
	平均体重 (g) : 妊娠	1日	225	224	225	226	
		7日	246	250	250	253	
		14日	283	286	286	285	
		21日	364	366	372	367	
	摂餌量 (g) : 妊娠	1-2日	20	20	20	20	
		6-8日	22	23	23	22	
		12-15日	25	26	26	25	
		18-20日	27	27	28	27	
交尾動物数		20	20	20	20		
受胎動物数		20	20	20	19		
動物	平均黄体数		15.4	15.9	16.6	16.3	
	平均胎盤重量 (g)		0.51	0.52	0.51	0.52	
	大型胎盤 (%) (0.7g以上) [腹数]		1.5[3]	1.1[3]	1.4[2]	1.5[1]	
	結合胎盤 (%) [腹数]		—	—	0.3[1]	—	
	着床所見	平均着床数		14.7	15.1	14.8	14.9
		生存胎児数	雄	6.1	6.9	6.9	7.3
			雌	7.7	6.8	7.4	6.6
			合計	13.8	13.7	14.3	13.9
		吸収胚数	早期	0.7	1.2	0.3	0.9
			後期	0.2	0.2	0.3	0.1
合計			0.9	1.4	0.5	1.0	
胚損失率 (%)		着床前	5.2	6.5	10.8	8.4	
	着床後	6.1	9.0	3.4	6.7		

(体重、胎盤重量 : ANOVA+Student t-test)

— 所見なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

試験結果：胎児動物

投与量 (mg/kg/日)	0	40	90	200	背景値範囲 ^{#1}
平均胎児重量 (g)	3.27	3.18	3.16	3.15	3.06-3.55
全胎児数 [腹数]	275 [20]	274 [20]	286 [20]	264 [19]	---
雄 / 雌	122/153	138/136	138/148	138/126	---
外表検査(*)					
検査胎児数 [腹数]	275 [20]	274 [20]	286 [20]	264 [19]	
小型胎児 (2.7g以下)	8[5] 2.9	14[4] 5.1	14[9] 4.9	▲21[8] 8.0	0.4-18.4
蒼白胎児	—	—	—	1[1] 0.4	0.0- 1.1
Shiny foetus	1[1] 0.4	1[1] 0.4	—	—	0.0- 4.1
下顎出血	—	1[1] 0.4	—	—	0.0- 0.7
下顎短小	1[1] 0.4	—	—	—	0.0- 0.4
下顎短小・狭窄/口唇(口蓋)裂	—	—	1[1] 0.3	—	0.0- 0.4
尾狭窄	—	—	—	1[1] 0.4	---
頭蓋脊椎破裂	—	1[1] 0.4	—	—	0.0- 0.7
胎児動物					
骨格検査(*)					
検査胎児数 [腹数]	181 [20]	180 [20]	182 [20]	175 [19]	
不完全骨化/頭頂間骨	19[9] 10.5	↑35[11] 19.4	29[10] 16.0	20[9] 11.5	7.1-50.5
上後頭骨	26[10] 14.4	41[15] 22.8	↑40[15] 22.0	34[15] 19.4	0.0-29.2
尾椎体	10[7] 5.5	17[9] 9.4	19[11] 10.4	12[8] 6.9	0.0-14.5
恥骨(欠損含む)	6[3] 3.3	13[9] 7.2	▲20[11] 11.0	12[8] 6.9	0.0-18.6
舌骨欠如	17[9] 9.4	▲37[13] 20.6	25[9] 13.7	20[9] 11.4	0.7-18.3
胸骨分節骨化遅延					
遅延分節数 2	141[20] 77.9	146[20] 81.1	↓27[19] 69.8	↓117[19]66.9	43.3-83.3
3	20[12] 11.0	22[10] 12.2	30[16] 16.5	↑32[11] 18.3	1.1-23.3
内臓検査(*)					
検査胎児数 [腹数]	94 [20]	94 [20]	104 [20]	89 [19]	
眼窩洞軽度拡張	1[1] 1.1	—	1[1] 1.0	2[2] 2.2	0.0- 7.0
脳室軽度拡張	1[1] 1.1	—	1[1] 1.0	1[1] 1.1	0.0-18.0
体壁-臓器間空隙	4[3] 4.3	5[4] 5.3	6[4] 5.8	10[6] 11.2	1.0-47.4
水腎症 (片側)	2[1] 2.1	2[2] 2.1	2[2] 1.9	2[2] 2.2	0.0-11.7
水尿管 (片側)	5[5] 5.3	6[4] 6.4	6[5] 5.8	1[1] 1.1	0.7-24.2
(両側)	—	1[1] 1.1	1[1] 1.0	1[1] 1.1	0.0-16.0

(平均胎児重量：ANOVA+Student t-test)

↑↓：P<0.05，▲：P<0.01 (Fisher検定/申請者により実施)

(*)：発生数[腹数] 発生率(%)

— 所見なし

^{#1} 試験実施施設の背景値% (試験数78~98)

(5) ウサギを用いた催奇形性試験-1

毒性資料No. 原体-34

検体の純度：

供試動物：ニュージーランドホワイト系妊娠ウサギ、1群15～17匹

投与期間：妊娠6日目～16日まで（投与日について報告書に記載なし。）

投与方法：検体を1%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させ、0、100、200及び400mg/kgの投与用量で妊娠6から16日まで毎日1回2mL/kgの容量で強制経口投与した。なお、対照群には溶媒のみ同様に投与した。交配を確認した日を妊娠0日とした。

観察・検査項目：

親動物；一般状態及び生死を毎日観察し、体重を妊娠0、6、16及び28日に測定した。摂餌量を妊娠期間中毎日測定した。

妊娠28日にネンブタール麻酔下で帝王切開して子宮を摘出し、外観を観察して重量を測定した。また、着床数、吸収胚数（初期及び後期）を検査した。

生存胎児；体重を測定し、口蓋及び眼の観察の後、剖検して胸部、腹部の臓器及び脳を観察した。内臓及び皮膚を除去した後、アルコールで数回洗浄して脱水、水酸化カリウム処理し、アリザニン染色骨格標本を作製して骨格を検査した。

結果：結果を表に示した。

親動物；200mg/kg以下の投与群では死亡は全く認めなかったが、400mg/kg群においては毒性影響が強く、17例中9例が妊娠20～27日の間に死亡した。400mg/kg群では投与開始以降平均体重が低下し、28日の測定では有意に低かった。また、摂餌量も投与開始以降持続して低く、妊娠16日以降は有意となった。この投与量では毒性影響が強く、生存した4例中1例のみで胎児が得られた。

200mg/kgでは有意ではなかったが妊娠16日の体重がわずかに低下し、摂餌量も低くなり（有意差なし）毒性影響が認められた。しかし投与終了後では回復し、対照群と同等となった。全吸収胚が3例に認められたことから吸収胚の増加が有意となったがこの3例を除いた場合では有意なものではなく、平均生存胎児数でも対照群に比して有意な差は認めなかった。

100 mg/kgでの投与期間中の体重増加がやや少ない傾向があったが統計学的に有意なものではなく、摂餌量は対照群と同等に推移した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

胎児動物；平均胎児体重は400mg/kg群でやや低値であった。他の投与群においては胎児体重に変動を認めなかった。

400mg/kg群では胎児全6例中3例に1本の肋骨の欠如が認められた。

200mg/kg群では1例のみに多発奇形が認められたが唯一例であり対照群に比して有意なものではなかった。また、胸骨分節の一部の未骨化が対照群に比して有意に多かった。胸骨分節の所見は対照群においても概して高い頻度（6.25%）で認められており、無処理動物でも発生するものと考えられたが、中及び最高用量での胎児の所見は、親動物でみられた体重減少や摂餌量の低下など、毒性影響に関連して二次的に発生したものと思われた。また、100mg/kgでも胸骨分節の所見がみられたが、対照群の発生と比べて概して多いものではないことから影響とは考えなかった。

妊娠ウサギに妊娠6～16日の間強制経口投与した結果、親動物に400mg/kgで死亡が見られ、200mg/kg以上で体重や摂餌量の低下などの毒性影響がみられた。検体投与に関連する胎児への催奇形性作用は認められなかったが、親動物への毒性による二次的な胎児への影響として400mg/kgで肋骨の欠如、200mg/kgでは胸骨分節の未骨化所見などが認められた。

以上の結果より、本検体の無毒性量は母動物及び胎児動物共に100mg/kgであった。また、催奇形性作用は最高投与量の400mg/kg群でも認められなかった。

表. 試験結果 (親動物)

投与量 (mg/kg/日)		0	100	200	400		
群当たり動物数		17	15	17	17		
親動物	平均体重 (kg) : 妊娠 6日	3.99	3.84	4.02	3.72		
	16日	4.11	3.86	4.00	3.67		
	28日	4.28	4.06	4.20	↓3.44		
	平均摂餌量 : 妊娠 (g/動物/日)	0-6日	290	295	290	290	
		6-11日	285	275	242	170	
		11-16日	275	280	159	120	
		16-23日	280	290	254	↓105	
		23-27日	290	290	280	↓95	
	交尾動物数		17	15	17	17	
	受胎動物数		13	12	13	10 (生存4)	
	死亡動物数	全数	0	0	0	9	
		受胎動物	0	0	0	6	
		非受胎動物	0	0	0	3	
	全吸収胚動物数 (生存例)		0	0	3	3	
	妊娠動物数 (生存例)		13	12	10	1	
	受胎率 (%)		76	80	76	59	
	妊娠率 (%)		100	100	77	10	
	着床所見 (生存動物)	平均生存 [生存受胎動物]	7.38	6.83	5.23	1.50	
		胎児数 [生存妊娠動物]	7.38	6.83	6.80	6.00	
死亡胎児数		1	0	1	0		
着床数		[a]	105	93	103	32	
		[b]	105	93	81	10	
平均着床数		[a]	8.08	7.75	7.92	8.00	
		[b]	8.08	7.75	8.10	10.0	
吸収胚数		早期	[a]	3	4	12	26
			[b]	3	4	3	4
		後期	[a]	5	7	22	0
			[b]	5	7	9	0
	合計	[a]	8(7.6)	11(11.8)	34(↑#33.0)	26(81.3)	
		(%) [b]	8(7.6)	11(11.8)	12(14.8)	4(40.0)	

↑ ↓ : P<0.05、↓ : P<0.01 (Students' t test)

↑# : P<0.01 (X² 検定)

— 異常なし

[a] : 全吸収胚を含む

[b] : 全吸収胚を除く(統計解析は未実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表. 試験結果 (胎児動物)

投与量 (mg/kg/日)		0	100	200	400
胎 児 動 物	生存胎児数	96	82	68	6
	生存胎児平均体重 (g)	33.94	33.00	31.25	29.45
	外表異常 (%)				
	変異-	—	—	—	—
	奇形- 無顎及び無眼球症	—	—	1 (1.47)	—
	内臓異常 (%)				
	変異- 腎形成不全	1 (1.04)	—	—	—
	腎過形成	1 (1.04)	—	—	—
	奇形-	—	—	—	—
	骨格異常 (%)				
	変異- 過剰肋骨	2 (2.08)	3 (3.66)	2 (2.94)	—
	胸骨分節未骨化 (1又は数節)	6 (6.25)	↑13 (15.9)	▲23 (33.8)	—
	胸骨分節左右不対称	—	1 (1.22)	—	—
	後肢足根部捻転	—	1 (1.22)	—	—
1本の肋骨欠損	—	—	—	3 (50.0)	
奇形-	—	—	—	—	

↑ : P<0.05、▲ : P<0.01 (Students' t test または X² 検定)

— 異常なし

(6) ウサギを用いた催奇形性試験-2

毒性資料No. 原体-35

検体の純度：

供試動物：ニュージーランドホワイト系妊娠ウサギ、約22週齢、1群18匹

投与期間：妊娠6日目～18日まで（投与日について報告書に記載なし。）

投与方法：検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させ、0、20、60及び200mg/kgの投与用量で妊娠6から18日まで毎日1回、1mL/kgの容量で強制経口投与した。なお、対照群には溶媒のみ同様に投与した。受精は同じ系統の雄ウサギから人工的に精液採取し、精子数と運動性を確認して生理食塩水を加え、所定の精子数に調製して雌に人工授精した。（妊娠0日の定義について報告書に記載なし。）

用量設定根拠；報告書に記載なし。

観察・検査項目：

親動物；一般状態及び生死を毎日観察し、体重を妊娠0、6、12、19、24及び29日に測定した。摂餌量は毎日測定した。

妊娠29日にT-60[®]安楽死溶液を耳静脈注射し、子宮を摘出して重量を測定し、生存及び死亡胎児数、着床数、吸収胚数（初期及び後期）を記録した肉眼的に着床が認められない場合は10%硫酸アンモニウム溶液で着床を検査した。また、卵巣の黄体数も記録した。

生存胎児；体重を測定し、眼、口蓋及び開口部などを観察した後、内部検査で性別、また、改良Staplesのfresh切片法で内臓を検査した。内臓及び皮膚を除去した後は95%イソプロピルアルコールに固定した。固定後、水酸化カリウム処理し、アリザニン染色骨格標本を作製して骨格を検査した。

結果：結果を表に示した。

親動物；200mg/kg群では7例が妊娠18～23日に流産した。この例では流産前に排尿及び排便の減少が認められていた。また、他の9例でも排尿、排便の減少、数例に軟便も認めた。60 mg/kg群でも1例が妊娠28日に流産したが、妊娠最終時の流産はこの系統においては稀でなく、自然発生と思われた。また、対照群でも1例の流産が認められた。平均体重では200mg/kg群では対照群に比して有意な体重増加抑制が妊娠12及び19日に認められたが投与期間終了後、妊娠24日までの体重増加は対照群と同等であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

60mg/kg群では投与開始初期（妊娠6～12日）に有意でない平均体重のわずかな減少がみられたがその後は体重増加した。

平均子宮重量が200mg/kg群で対照群に比し低かったが、統計学的に有意なものではなく、2例に認めた全吸収によるものであった。

摂餌量は200mg/kg群で投与期間中、有意に減少したがその後は対照群と同程度となった。60mg/kg群でも摂餌量が少ない時期を認めたが、統計学的に有意ではなかった。

200mg/kg群では有意ではなかったが、平均着床後死亡がわずかに増加し、平均生存胎児数がわずかに少なかった。

児動物；児動物の検査において、200mg/kg群では胎児に異常な変化は観察されなかった。

対照、20及び60mg/kg群で各1、3及び1例に椎骨異常（肋骨異常を伴う、または伴わない）が認められた。これら椎骨異常を有する胎児のうち2例は更に別の奇形（60 mg/kg群の1例は臍ヘルニアを、20 mg/kg群の1例は膨隆虹彩を）も有していた。しかし、発生には用量との関連はなく、背景値内のものであった。60及び20mg/kg群で各2及び1例（2.3%及び1.1%（同腹児では15.4%及び8.3%））臍帯ヘルニアが認められ、これらの発生率は試験施設での背景範囲（0.0～0.8%（同腹児0.0～6.7%））を超えていたが、投与量と関連していなかった。

発生変化としては、200mg/kg群で仙骨前椎骨数を27持つ胎児が増加（22.4%（同腹児62.5%））したが統計学的に有意でなく、背景値の範囲（0.0～29.5%（同腹児0.0～100%））であった。

妊娠ウサギに妊娠6～16日の間強制経口投与した結果、60mg/kg以上の投与で親動物に体重減少や体重増加量抑制、摂餌量低下などがみられ、特に200mg/kgでは毒性影響が顕著であった。また、二次的な児への影響として200mg/kgで統計学的に有意ではなかったが平均着床後死亡の増加と平均生存胎児数の減少が認められた。しかし、検体投与に関連する児への催奇形性作用は認められなかった。

以上の結果より、本検体の無毒性量は母動物に対しては20mg/kg、胎児動物に対しては60mg/kgと考えられた。

なお、催奇形性作用は最高投与量の200mg/kg群でも認められなかった。

（申請者注）

60mg/kg投与群の親動物において、妊娠12日の体重増加量が低値を示したものの有意差が認められず、投与前より体重増加量が低い傾向を示していたことから、投与による影響ではないと考えられる。また、妊娠6-12日の平均摂餌量も対照群と比較して低い傾向を示したものの有意差が認められず、投与前から対照群と比較して低い傾向を示していたことから、投与による影響ではないと考えられる。

従って親動物における急性の無毒性量は60mg/kgと推定される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

試験結果：親動物

投与量 (mg/kg/日)		0	20	60	200	
群当たり動物数		18	18	18	18	
親動物	平均体重 / (体重増加量) g					
	: 妊娠 6日 (0-6日)	3979/(227)	3928/(174)	3899/(↓120)	3859/ (165)	
	12日 (6-12日)	4031/ (53)	3994/ (65)	3893/ (-6)	↓3708/(↓-151)	
	19日 (12-19日)	4145/(113)	4124/(130)	3968/ (75)	↓3568/(↓-172)	
	24日 (19-24日)	4265/ (75)	4235/(111)	4085/ (117)	3797 / (73)	
	29日 (24-29日)	4185/ (20)	4255/ (20)	4140/ (21)	3772 / (-25)	
	平均摂餌量: 妊娠 0-6日 (g/動物/日)	185	185	175	173	
	6-12日	184	177	171	↓111	
	12-19日	170	177	152	↓64	
	19-24日	148	175	160	113	
	24-29日	110	124	121	85	
	死亡動物数	0	0	0	0	
	流産動物数	1	0	1	7	
	検査親動物数	17	18	17	11	
	妊娠動物数 (%) / 検査動物	13 (76.5)	13 (72.2)	13 (76.5)	10 (90.9)	
	[" / 全動物]	[14 (77.8)]	[13 (72.2)]	[14 (77.8)]	[17 (94.4)]	
	全吸収胎動物数 (%)	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (20.0)	
	生存胎児を持つ動物数	12 (92.3)	12 (92.3)	13 (100)	8 (80)	
	着床所見	黄体数	143	137	134	103
		" (平均)	(11.0)	(10.5)	(10.3)	(10.3)
着床数		102	101	98	73	
" (平均)		(7.8)	(7.8)	(7.5)	(7.3)	
生存胎児数		86	91	87	58	
" (平均)		(6.6)	(7.0)	(6.7)	(5.8)	
死亡胎児数		0	0	0	0	
" (平均)		(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	
吸収胎数		早期	15	8	10	14
		" (平均)	(1.2)	(0.6)	(0.8)	(1.4)
	後期	1	2	1	1	
	" (平均)	(0.1)	(0.2)	(0.1)	(0.1)	
	着床後死亡	16	10	11	15	
" (平均)	(1.2)	(0.8)	(0.8)	(1.5)		

↓ : P<0.05、↓ : P<0.01 (Dunnett 検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

試験結果：胎児動物

投与量 (mg/kg/日)		0	20	60	200	
胎 児	検査腹数	12	12	13	8	背景値 (%)
	検査胎児数	86	91	87	58	
	平均体重 (g)	42.2	42.0	44.5	43.9	
	性比 (雄 / 雌)	40/46	41/50	51/36	35/23	
	外表異常数 (%)					
	奇形- 臍帯ヘルニア	0 (0.0)	1 (1.1) [1]	2 (2.3) [2]	0 (0.0)	0.0-0.8
	- 二分脊椎	1 (1.2) [1]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0-0.6
	内臓異常数 (%)					
	変異- 大血管変異	18(20.9) [8]	15(16.5) [7]	10(11.5) [6]	12(20.7) [6]	0.0-10.3
	- 大静脈後尿管	2 (2.3) [2]	3 (3.3) [3]	5 (5.7) [3]	2 (3.4) [2]	0.0- 1.7
- 胆のう欠失/小型	5 (5.8) [3]	2 (2.2) [2]	1 (1.1) [1]	0 (0.0)	0.0-12.5	
- 虹彩周囲出血環	1 (1.2) [1]	1 (1.1) [1]	0 (0.0)	1 (1.7) [1]	0.0- 5.4	
- 性腺位置異常	0 (0.0)	1 (1.1) [1]	0 (0.0)	0 (0.0)	-	
奇形- 膨隆虹彩	0 (0.0)	1 (1.1) [1]	0 (0.0)	0 (0.0)	-	
- 心大血管異常	1 (1.2) [1]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0- 1.6	
- 水頭症	1 (1.2) [1]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0- 1.2	
動 物	骨格異常数 (%)					
	変異- 13肋骨	18(20.9) [10]	32(35.2) [11]	25(28.7) [9]	28(48.3) [6]	13.8-56.8
	- 胸骨分節 (第5, 6) 未骨化	23(26.7) [7]	14(15.4) [6]	14(16.1) [6]	12(20.7) [5]	5.4-58.5
	- 13痕跡肋骨	17(19.8) [9]	20(22.0) [9]	21(24.1) [10]	10(17.2) [7]	0.0-23.2
	- 舌弓わん曲	8 (9.3) [5]	5 (5.5) [4]	2 (2.3) [2]	3 (5.2) [2]	0.0-13.2
	- 胸骨分節不整 (軽度-中程度)	1 (1.2) [1]	7 (7.7) [5]	7 (8.0) [4]	4 (6.9) [4]	0.0-22.3
	- 過剰頭蓋骨	1 (1.2) [1]	2 (2.2) [2]	2 (2.3) [2]	0 (0.0)	0.0- 3.3
	- 仙骨前椎骨数27	6 (7.0) [4]	5 (5.5) [5]	6 (6.9) [4]	13(22.4) [5]	0.0-29.5
	- 胸骨分節糸状付着物	0 (0.0)	1 (1.1) [1]	1 (1.1) [1]	0 (0.0)	0.0- 2.6
	奇形- 頭蓋骨異常	2 (2.3) [2]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0- 2.0
	- 肋骨異常	1 (1.2) [1]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0- 1.7
	- 椎骨異常/肋骨異常を 伴う例を含む	1 (1.2) [1]	3 (3.3) [2]	1 (1.1) [1]	0 (0.0)	0.0- 6.9
	- 胸骨分節不整(強度)	1 (1.2) [1]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0- 1.9
	- 尾椎異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1) [1]	0 (0.0)	0.0- 1.2

(フィッシャー 検定)

[]内は所見を認めた胎児を持つ腹数

13. 変異原性

(1) 細菌を用いた復帰突然変異試験-1

毒性資料No. 原体-36

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538) を用い、ラットの肝臓から調製した代謝活性化系(S-9Mix)の存在下及び非存在下で、Amesらの方法で変異原性を検定した。検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、予備試験の結果から、S-9Mix(+)では5000 μ g/プレートを最高用量とし、10 μ g/プレートまで、S-9Mix(-)では250~1.00 μ g/プレートまで各6濃度として試験した。

陽性対照物質は2-aminoanthracene (2-AA)、2-nitrofluorene (2-NF)、sodium azide (NaN_3)、ICR-191を用いた。

検体、溶媒対照及び陽性対照のいずれも各濃度3連で2度試験した。

試験結果：結果を表1及び2に示した。

1回目及び2回目試験のいずれも、代謝活性化系の有無にかかわらず、復帰コロニー数の増加は認めなかった。一方、各菌株での陽性対照物質に対しては顕著にコロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、本剤は代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

表1 復帰変異試験成績 (1回目試験)

(3反復の平均値)

薬 剤	濃 度 (μ g/プレート)	S-9mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型		フレームシフト型		
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照 (DMSO)	0	—	82	7	17	4	16
検体	1.00	—	79	11	18	4	14
	5.00		71	10	17	3	11
	10.0		83	11	13	3	14
	50.0		74	10	19	6	13
	100#		63	10	11	3	8
	250†#		8	3	4	0	0
溶媒対照 (DMSO)	0	+	102	14	29	8	24
検体	10.0	+	105	7	26	6	22
	50.0		88	8	24	5	14
	100		103	10	22	4	18
	500†		99	12	18	8	20
	1000†		95	9	22	5	21
	5000†#		69	6	12	4	9
陽性 対照	2-NF	1.0			196		305
	NaN ₃	2.0	327	490			
	ICR-191	2.0				150	
	2AA	2.5	909	168	743	161	1048

† : 被験物質析出 # : 生育阻害 空欄は該当なし

2-NF : 2-nitrofluorene

NaN₃ : sodium azide

ICR-191 : 6-Chloro-9-[3-(2-chloroethylamino)-propylamino]-2-methoxyacridine

2AA : 2-aminoanthracene

表2 復帰変異試験成績 (2回目試験)

(3反復の平均値)

薬 剤	濃 度 (μ g/プレート)	S-9mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型		フレームシフト型		
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照 (DMSO)	0	—	88	9	22	5	17
検体	1.00	—	87	12	15	6	17
	5.00		83	12	16	6	16
	10.0		80	13	17	4	16
	50.0		92	12	19	6	20
	100#		64	6	13	4	2
	250†#		5	0	0	0	0
溶媒対照 (DMSO)	0	+	105	9	25	7	23
検体	10.0	+	99	13	22	9	23
	50.0		120	12	30	3	17
	100		107	11	28	7	22
	500†		104	15	25	5	17
	1000†		102	8	18	10	24
	5000†#		83	6	19	5	13
陽性 対照	2-NF	1.0			153		247
	NaN ₃	2.0	727	578			
	ICR-191	2.0				120	
	2AA	2.5	+	918	156	1055	168

† : 被験物質析出 # : 生育阻害 空欄は該当なし

2-NF : 2-nitrofluorene

NaN₃ : sodium azide

ICR-191 : 6-Chloro-9-[3-(2-chloroethylamino)-propylamino]-2-methoxyacridine

2AA : 2-aminoanthracene

(2) 細菌を用いた復帰突然変異試験-2

毒性資料No. 原体-37

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 Salmonella typhimurium

(TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)及びトリプトファン要求性大腸菌 Escherichia coli WP2 hcr⁻株を用い、Amesらの方法で変異原性を検定した。(試験1)

また、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9Mix)の存在下及び非存在下で、同様に変異原性を検定した。(試験2)

検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、予備試験の結果、試験菌株に対して生育阻害が認められなかった1000 μ g/プレートを最高用量とし、試験濃度を試験1では100、500及び1000 μ g/プレート。試験2では10、100及び1000 μ g/プレートとした。試験は2回繰り返して行った。

試験結果：結果を表1及び2に示した。

試験1では、いずれの濃度においても復帰コロニー数の増加は認めなかった。一方、各菌株での陽性対照物質に対しては顕著にコロニー数の増加が認められた。

試験2においても代謝活性化系の有無にかかわらず、菌に生育阻害を起こさない用量(最高用量 1000 μ g/プレート)範囲において、いずれの菌株でも復帰変異コロニー数の増加はなかった。

一方、陽性対照物質に対しては、全ての菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、本剤は代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表1 復帰変異試験成績 (試験1)

薬 剤	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異コロニー数/プレート					
		塩基対置換型			フレームシフト型		
		WP2 hcr^-	TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照 (DMSO)	0	14	94	24	23	5	10
		18	113	32	20	10	10
検体	100	22	102	35	27	5	7
		21	99	22	16	3	13
	500	15	80	35	17	2	5
		18	94	35	24	1	7
	1000	13	115	24	20	1	10
		12	113	17	18	8	9
陽性対照	AF-2	0.05	928 1130				
		0.1			281 249		
	0.25	1108 1002					
	β -p	50		1326 1056			
	9AA	200				>10000 >10000	
	2nf	50					2532 2264

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

β -p : β -propiolactone

9AA : 9-aminoacridine

2nf : 2-nitrofluorene

空欄は該当なし

表2 復帰変異試験成績 (試験2)

薬 剤	濃 度 (μ g/プレート)	S-9mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			WP2 <u>hcr</u> ⁻	TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照 (DMSO)	0	+	27	130	6	19	6	9
			17	137	7	27	7	20
検体	10	-	15	90	18	23	4	11
			23	104	16	23	5	8
	100		20	90	10	19	5	12
			24	104	26	20	7	4
	1000		23	91	8	21	3	7
			18	96	20	16	3	7
検体	10	+	19	104	7	20	5	16
			18	103	9	28	5	21
	100		21	85	6	20	2	18
			19	100	10	24	3	25
	1000		20	74	7	17	2	5
			19	82	10	18	6	13
陽性対照	2AA	-		147	12	68	13	14
				120	21	71	15	22
	+		2596	696	2828	191	2068	
			2728	724	2866	163	2444	
	AF-2	0.05		951				
				867				
0.1					225			
0.25					226			
		1078						
		1238						

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

2AA : 2-アミノアントラセン

空欄は該当なし

(3) 細菌を用いたRec-assay試験

毒性資料No. 原体-38

検体純度：

試験方法：DNAへの損傷の誘起性をBacillus subtilisの組換修復機構保持株H-17と欠損株M-45を用いて検査した。

両菌株をB-II寒天培地に開始点が接触しないようストリークした。

検体をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、濃度20、100、200、500、1000及び2000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ として直径10mmのろ紙に0.02mL滴下し、ストリーク開始点に置き培養した。培養終了後、阻止帯の長さを測定した。陰性対照にはカナマイシン、陽性対照としてはマイトマイシンCを用いた。

試験結果：結果を以下の表に示した。

いずれの濃度においても両菌株に全く生育阻止を認めなかった。一方、陽性対照物質では両菌株の間に著明な生育阻止の差が認められた。また、陰性対照物質での生育阻止は両菌株で同程度であった。

Rec-assy試験成績

薬剤	濃度 ($\mu\text{g}/\text{disk}$)	阻止域 (mm)		差 (mm)
		M-45	H-17	
溶媒対照 (DMSO)	0	0	0	0
検体	20	0	0	0
	100	0	0	0
	200	0	0	0
	500	0	0	0
	1000	0	0	0
	2000	0	0	0
陰性対照：カナマイシン	10	7	6	1
陽性対照：マイトマイシンC	0.1	10	1	9

以上の結果より、本剤は生育阻止を認めず、DNA損傷の誘起性は有しないものと判断される。

(4) 宿主経由試験

毒性資料No. 原体-39

検体純度：

試験方法：7週齢雄マウス（日本クレア：ICR系）1群6匹に、検体を10%アラビアゴムに懸濁させ、250及び500mg/kgの用量を24時間間隔で2回、強制経口投与した。また対照群には溶媒のみを投与した。陽性対照群としてジメチルニトロソアミン（DMN）を50mg/kgを1回、経口投与した。2回目の検体投与直後に、対数増殖期にあるヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* G46株（ 13.9×10^8 個/mL）を2mL、マウスの腹腔内に投与して3時間後に屠殺した。その後1/15Mリン酸緩衝液2mLを腹腔に注入し滅菌注射筒で腹腔内菌液を回収した。回収した菌液を軟寒天液に加え、各3枚ずつ最小寒天培地に拡げた。37°Cで2日間培養し、復帰変異コロニー数及び生菌数を測定した。また、G46株で *in vitro* での復帰変異試験を行った。

試験結果：結果を表1及び2に示した。

宿主経由試験では、検体投与したいずれの群においても復帰コロニー数の増加は認めなかった。一方、陽性対照群では顕著にコロニー数の増加が認められた。

G46株 *in vitro* での復帰変異試験では復帰変異コロニー数の増加は認めなかった。

以上の結果より本剤は、復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表1 宿主経由試験成績

	投与量 (mg/kg)	復帰変異 菌数/mL	生存菌数 ×10 ⁻⁸ /mL	復帰変異菌数 /10 ⁸ 生存菌数	平均 ±SD
溶媒対照 (10%アラビアゴム)	0	12.50	53.90	0.23	0.31 ±0.05
		20.00	54.80	0.37	
		17.50	52.50	0.33	
		15.00	47.40	0.32	
		17.50	52.40	0.33	
		17.50	61.00	0.29	
検体	250×2回	15.83	57.00	0.28	0.28 ±0.08
		21.67	51.00	0.42	
		12.50	58.20	0.21	
		12.50	56.10	0.22	
		15.00	55.50	0.27	
		10.00	37.90	0.26	
	500×2回	14.17	72.70	0.19	0.30 ±0.15
		16.67	57.60	0.29	
		11.67	68.80	0.17	
		20.83	51.80	0.40	
		25.00	45.40	0.55	
		11.67	56.80	0.21	
陽性対照/ DMN	50	5533.33	33.60	164.68	100.24 ±38.52
		5210.00	49.70	104.83	
		3393.33	37.10	91.46	
		3843.33	34.30	112.05	
		2906.67	58.70	49.52	
		4386.67	55.60	78.90	

DMN : dimethylnitrosamine

表2 復帰変異試験成績

薬 剤	濃 度 (μg/プレート)	復帰変異コロニー数/プレート	
		G46株	
溶媒対照 (DMSO)	0	5	5
		5	5
検体	100	1	4
		4	2
	500	4	2
		2	2
	1000	3	2
		2	2
陽性対照 : β-p	2000	248	273
		273	248

β-p : β-propiolactone

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(5) チャイニーズハムスターの卵巣由来CHO細胞を用いたin vitro染色体異常試験

毒性資料No. 原体-40

検体純度：

試験方法：チャイニーズハムスターの継代培養した卵巣細胞を用い、S-9代謝活性系添加又は非添加によって染色体異常誘発性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解して用いた。

各濃度の検体についてS-9代謝活性系を添加又は非添加で5時間処理し、その後14から18時間培養した。各濃度2回培養し、各回50個2回、計100個の分裂中期像細胞を観察した。染色分体の異常を染色分体切断、同位染色分体切断、相互交換(対称及び非対称)、腕間内部交換、腕内部交換及び三放線に、染色体の異常をロバートソン分裂及び融着、環状染色体、二動原染色体、染色体欠失及びその他に分類した。染色体異常発現率が溶媒対照群と比較して統計学的に有意に増加した場合に陽性と判定した。

陽性対照として、S-9代謝活性系非添加でエチルメタンサルホネート(EMS)、S-9代謝活性系添加でジメチルニトロソアミン(DMN)を用いた。

用量設定根拠；用量設定のための予備試験をS-9非添加及び添加でそれぞれ濃度0.03、0.1、0.3、1.0、3.33、10、33.3、100、333及び1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で実施し、一般的に選択される相対的細胞生存率約40%を示した用量を最高投与量として設定することとした。これにより、本試験での試験用量をS-9非添加で15、75及び150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、S-9添加で40、150及び400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とした。

試験結果：結果を表に示した。

検体投与群はS-9非添加及び添加いずれでも細胞毒性を示したレベルの濃度を含め、染色体異常の発現頻度について濃度と関連した増加及び溶媒対照群と比して有意な増加は認められなかった。

一方、陽性対照群ではS-9非添加及び添加いずれも顕著な染色体異常を示した。

以上の結果より、本検体はチャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いたin vitro染色体異常試験で代謝活性化の有無にかかわらず、染色体異常誘発性を有しないものと判断される。

染色体異常試験成績

被験物質	濃度*	処理時間	観察細胞数	S-9 Mixの有無	染色体異常を有する細胞数											1細胞当りの異常数	異常のある細胞の%	評価
					#ギヤンプ	染色分体型				染色体型				その他				
						切断	腕間交換	腕内交換	三放線	核分裂・癒着	欠失	環	二動原体					
対照	0	5	100	-	4	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.02	2	-	
溶媒対照 (DMSO)	0	5	100		2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0.02	2	-	
検体	15	5	100		5	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0.03	3	-	
	75		100		4	2	0	0	0	1	0	1	1	0	0.07	4	-	
	150		100		2	2	1	0	0	0	0	0	1	0	0.06	4	-	
陽性対照 (EMS)	1000	5	100		14	43	21	11	6	4	3	1	1	1	1.46 ^{a)}	50 ^{b)}	+	
対照	0	5	100	+	4	2	1	0	1	1	0	0	0	0.08	5	-		
溶媒対照 (DMSO)	0	5	100		2	1	0	0	0	0	0	0	1	0.03	2	-		
検体	40	5	100		3	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0.04	2	-	
	150		100		3	3	0	0	1	0	0	1	0	0	0.08	5	-	
	400		100		0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0.04	3	-	
陽性対照 (DMN)	1000	5	100		9	18	16	10	5	2	1	0	4	1	0.98 ^{a)}	37 ^{b)}	+	

* (μg/mL)

^{a)} : P < 0.05 (X²検体)

^{b)} : P < 0.05 (t-検定)

染色体異常には含まない

DMSO : ジメチルスルホキシド

EMS : エチルメタンサルホネート

DMN : ジメチルニトロソアミン

(6) マウスを用いた小核試験

毒性資料No.原体-41

検体純度：

供試動物：CD-1 マウス、5 週齢、1 群雌雄各 5 匹、体重 雌雄 22～24g

試験方法：検体を 1%メチルセルロース水溶液に懸濁し、投与用量 750, 1500 および 3000 mg/kg で投与容量 20ml/kg として強制的に単回経口投与した。溶媒対照として 1%メチルセルロース水溶液を、陽性対照としてマイトマイシンC を 0.9%生理的食塩水に希釈し、12mg/kg の用量で同様に投与した。投与群および溶媒対照群については、投与後 24、48 および 72 時間目に、陽性対照群については投与後 24 時間目に動物を屠殺し、各動物から大腿骨骨髓を採取してスライドグラス上に塗抹し、メチルアルコールで固定後、ギムザ染色して骨髓標本を作製した。各動物につき 1000 個の多染性赤血球を検査し、小核を有する多染性赤血球数(MNP)を計測した。また、少なくとも 1000 個の赤血球について、多染性赤血球と正染性赤血球の割合(P/N)を評価した。

用量設定根拠；予備毒性試験を 1 群雌雄各 2 匹の動物を用いて実施した。第 1 段階では 500, 1000, 2000 および 4000 mg/kg の用量で、第 2 段階では 1536, 1920, 2400 および 3000 mg/kg 用量で実施した。この結果 3000mg/kg が最大耐量と考えられたのでこれを最高用量とし、以下 1500 および 750 mg/kg を設定した。

結果：結果を次頁の表に示した。雌雄間の反応に大差が認められなかったため、統計処理は雌雄をまとめて行った。

小核を有する多染性赤血球数 (MNP)

いずれの採取時期においてもイプロジオン投与による増加は認められなかった。マイトマイシンCでは有意な増加が認められた。

多染性赤血球と正染性赤血球の割合 (P/N)

3000mg/kg 投与後 48 時間目で、僅かではあるが統計的に有意な減少が認められた。この減少は投与後 72 時間目では認められず、一過性の骨髓抑制と考えられた。マイトマイシンCでは有意な減少が認められた。

以上の結果、検体は in vivo における本試験条件下で骨髓多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

試験結果：

24、48 及び 48 時間目の結果を下表に示す。(雌雄合算)

採取時間 (hr)	薬 剤	投与量 (mg/kg)	観察 動物数	多染性赤血球 /正染性赤血球	小核を有する 多染性赤血球数 (/赤血球1000個)
24	溶媒対照 (1%メチルセルロース)	0	10	1.348	1.2
	検体	750	10	1.093	0.5
		1500		1.081	0.8
		3000		0.986	1.0
陽性対照 (マイトマイシンC)	12	10	0.610**	43.9**	
48	溶媒対照 (1%メチルセルロース)	0	10	1.051	0.5
	検体	750	10	0.951	0.6
		1500		0.936	0.5
		3000		0.670*	1.7
72	溶媒対照 (1%メチルセルロース)	0	10	1.295	0.9
	検体	750	10	1.368	0.2
		1500		1.339	0.6
		3000		0.972	0.7

*; $p < 0.01$, ** < 0.001 (Kruskal-Wallis', Jonckheer's and Wilcoxon's tests)

(7) マウスにおける優性致死試験

毒性資料 No. 原体-42

検体の純度：

供試動物：マウス (Carworth CF-1) 1 群雄 25 匹 (計 75 匹)、雌 300 匹、7 週齢

投与期間：49 日間

試験方法：検体を飼料に混合し、1500 及び 6000ppm の濃度で雄マウスに対し、49 日間自由に摂取させた。また、飼料のみを与えた対照群を設けた。投与終了後、雄 1 匹に対して未交尾の雌 2 匹を 6 日間同居させた。同居 6 日後に別の未交尾の雌 2 匹と入れ替えた。雌は同居期間の中間日から 13 日後に剖検して妊娠状態、着床総数、早期及び後期死亡胎児数を検査した。変異原性は早期胎児死亡数の増加と総着床数減少を指標として判定した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡；雄の投与期間中、6000ppm 群で投与 8～15 日目にのみ軽度の抑うつが認められた。1500 及び対照群において症状は全く認められなかった。

体重・飼料効率及び検体摂取量；雄の投与期間中、毎週 1 回体重を測定した。また、摂餌量も測定して飼料効率及び検体摂取量を求めた。

体重及び飼料効率に変動はみられなかった。雄の平均検体摂取量を以下に示した。

投与量 (ppm)	1500	6000
雄の平均検体摂取量 (mg/kg/日)	261.1	991.6

雌の剖検；同居後の雌について剖検し、妊娠状態、総着床数（生存着床数、早期及び後期死胚数）を検査して各群の妊娠率、平均総着床数、受胎率（妊娠数/交配数）、突然変異率（死胚数/総着床数）を求めた。

妊娠率では対照群に比していずれの検体投与群も有意な差は認めなかった。総着床数では投与群 1 回目の交配では影響は認めなかったが、2 回目の交配でわずかに少なかった。

平均早期死胚数では有意な変化ではなかったが、1 回目の交配で対照群よりも投与群で多く、2 回目の交配では対照群よりも投与群で低下した。

後期死亡は 6000ppm 群での 1 回目交配の 1 例でのみ認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表. 雌の検査結果

投与量 (ppm)	0		1500		6000	
	1回目	2回目	1回目	2回目	1回目	2回目
交配動物数	50	50	50	50	50	50
妊娠動物数	43	42	46	44	41	40
妊娠率 (%)	86	84	92	88	82	80
平均総着床数	13.8	13.3	13.0	12.5	13.7	12.0
平均早期死胚数	0.95	1.4	1.2	0.73	1.1	1.0
早期死胚を持つ雌の率 (%)	56	69	67	52	59	53
突然変異指数 (死胚数/総着床数)	0.069	0.110	0.096	0.057	0.080	0.083
平均	0.088		0.074		0.082	

以上の結果、検体投与に関連すると考えられるような変化は認められず、本検体には優性致死作用は認められないものと考えられた。

14. 生体機能影響

生体機能への影響に関する試験

毒性資料No. 原体-43

検体純度：

イヌにおける心臓血管系、呼吸器系及び自律神経系に対する作用

投与方法：各薬理作用に対する試験は検体を10%アラビアゴムに懸濁させ、ペントバルビタールナトリウム麻酔下のイヌの十二指腸内に300mg/kg投与した。投与容量は1~2mL/kgとした。

用量設定根拠；報告書に記載なし。

1) 心臓血管系への影響

イヌ3頭に検体を300mg/kg投与し、以下を検査した。

a. 動脈圧への影響

投与後5時間の観察期間中、動脈圧には何ら影響を認めなかった。

b. 心電図への影響

投与前、投与後30分、1、2、3、4及び5時間に第2誘導で心電図を記録した。

心拍及び心電図に何ら影響を認めなかった。

c. 心臓伸縮への影響

左心室収縮期圧及びその上昇率を、カテーテルをつないだ計測装置を左頸動脈より左心室に挿入して測定した。5時間にわたってBeckman型記録装置で記録した。

心臓伸縮に何ら影響を認めなかった。

2) 呼吸器系への影響

イヌ2頭に検体を300mg/kg投与し、気管挿管カニューレに取り付けた圧カトランスデューサを介して5時間にわたってBeckman型記録装置で肺呼吸 (ℓ /min) 及び呼吸数 (数/min) を連続的に記録した。

呼吸器系に何ら影響を認めなかった。

3) 自律神経系への影響

イヌ2頭に検体を300mg/kg投与し、5時間にわたって観察し、以下を検査した。

a. 交感神経への影響

両側頸動脈の閉塞による迷走神経中央根部刺激、アドレナリン及びノルアドレナリン静脈注射により昇圧した高血圧に対する影響を検査した。

何ら影響を認めなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

b. 副交感神経への影響

切断迷走神経の末梢根部への刺激、アセチルコリン静脈注射による低血圧に対する影響を検査した。

何ら影響を認めなかった。

以上の結果、ペントバルビタール麻酔下のイヌに300mg/kgの十二指腸内投与したところ、心臓血管系、呼吸器系及び自律神経系へ何ら影響を与えなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

イプロジオンの「生体機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目 (試験動物)	動物種	投与 経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
<u>心臓血管系への影響</u> a. 動脈圧 b. 心電図 c. 心臓伸縮	イヌ	十二指腸 (*)	300	3	-	300	影響なし
<u>呼吸器系への影響</u> a. 呼吸量 b. 呼吸数	イヌ	十二指腸 (*)	300	2	-	300	影響なし
<u>自律神経系への影響</u> a. 交感神経への影響 ・頸動脈閉塞による迷走 神経中央根部刺激への 影響 ・アドレナリン及びノルアドレナリン 静脈注射による高血圧 に対する影響 b. 副交感神経への影響 ・切断迷走神経の末梢根 部への刺激への影響 ・アセチルコリン静脈注射による 低血圧に対する影響	イヌ	十二指腸 (*)	300	2	-	300	影響なし

(*) 10%アラビアゴム

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

15. その他試験

(1) マウスを用いた 14 日間反復経口投与探索毒性試験

毒性資料No.原体-44

検体の純度：

供試動物：CD-1 マウス、1 群雄各 30 匹（各群 15 例については中間屠殺）

試験開始時週齢 約 9 週齢

投与期間：14 日間

投与方法：イプロジオンを
せた。

飼料に混入し、摂食さ

観察・検査項目および結果：

臨床症状および死亡率；

全ての動物について臨床症状、瀕死状態および生死を毎日 2 回（週末あるいは祭日は 1 回）観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

体重；各動物について各投与開始時、その後投与期間を通して週1回、剖検前に体重を測定した。

表. 体重変化

投与経路		混餌		強制経口	
化合物		イプロジオン			
投与量					
体重	1日目	99	97		
	8日目	99	↓91		
	14日目	100	97		

↑↓ : P<0.05 , ↑↓ : P<0.01 (Dunnett's test or Mann-Whitney's test)

表中の数値は、各対照群（混餌投与または強制経口投与）を100とした場合の値

摂餌量；全動物について給餌量と期間毎の残餌量を毎週測定した。

検体摂取量；混餌投与群での検体摂取量は以下の通りであった。

表. 検体摂取量

投与用量 (ppm)				
検体摂取量 (mg/kg/日)	イプロジオン投与群			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

臨床検査：試験 15 日目、全生存動物についてエーテル麻酔下で眼窩静脈叢穿刺により血液を採取した。血液は生化学検査のためにリチウムヘパリン処理した。採血前に動物の絶食は行わなかった。

生化学検査；得られた血漿について以下の項目を検査した。また、血漿の外観変化についても記録した。

総ビリルビン (TBIL)、尿素 (BUN)、総蛋白 (TP)、アルブミン濃度 (ALB)、総コレステロール (T-CHO)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT)、アルカリホスファターゼ (ALP)

統計学的有意差を認めた項目を以下に示した。

表. 生化学検査結果

投与経路	混餌		強制経口	
化合物				
投与量				
ASAT				
ALAT				
TP				
ALB				
T-CHO				
AP				
TBIL				

↑ ↓ : P<0.05 , ▲ ▼ : P<0.01 (Dunnett's test or Mann-Whitney's test)

表中の数値は、各対照群 (混餌投与または強制経口投与) を 100 とした場合の値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

屠殺後の検査：試験 4 日目（中間屠殺動物）、対照群および各投与群の 15 匹の動物について、試験 15 日目（最終屠殺動物）全生存動物について深麻酔下（ペントバルビタール 50～60mg/kg 体重の腹腔投与）で屠殺した。屠殺前の絶食は行わなかった。

剖検；全ての動物について剖検を実施した。剖検は全ての主要な臓器および組織、体腔を検査し、肉眼的な異常は記録して標本採取した。

中間屠殺動物は肝のみを採取し、重量測定後 10%緩衝ホルマリンに固定した。最終屠殺動物については肝臓、精巣、精巣上体、精嚢、前立腺および副腎を採取し、肝重量のみ測定した。中間および最終屠殺動物の十二指腸についても採取した。精巣および精巣上体はダビドソン固定液に保存し、他の臓器は 10%中性緩衝ホルマリン固定した。全ての群の全動物について肝臓の HE 染色組織標本を作製し、病理組織学的に検査した。また、免疫組織化学的検査も行った。

肝重量；

表. 肝重量変化

↑↓ : P<0.05 , ▲▼ : P<0.01 (Dunnett's test or Mann-Whitney's test)

表中の数値は、各対照群（混餌投与または強制経口投与）を 100 とした場合の値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

肉眼的剖検所見；

表. 肝臓の肉眼的剖検所見の発生数

肝臓の病理組織学的所見；各所見の発生数を表に示した。

○
—中間屠殺—

—最終屠殺—

表. 肝臓の病理組織学的所見発生数

中間							
最終							

肝薬物代謝酵素の検査：供試化合物の肝臓への影響を評価するため、最終屠殺時の全生存動物について、肝臓の残余部分でマイクロゾームを調製し、総シトクロム P-450 含有量、酵素
 活性を調べた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表. 総シトクロム P-450 含有量および酵素活性

↑↓ : P<0.05 , ▲▼ : P<0.01 (Dunnett's test or Mann-Whitney's test、t-検定)
表中の数値は、各対照群 (混餌投与または強制経口投与) を 100 とした場合の値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

肝細胞の増殖性；肝細胞の増殖性を評価するため、中間屠殺および最終屠殺動物の肝臓について、増殖性細胞核抗原（PCNA）の免疫組織化学染色を行った。

表. 平均 PCNA 陽性細胞数

↑↓ : P<0.05 , ▲▼ : P<0.01 (Mann-Whitney's test)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(2) マウスを用いた 90 日間経口投与毒性および肝細胞増殖性試験

毒性資料No.原体-45

検体の純度：

供試動物：CD-1 マウス、1 群雌雄各 15 匹（各群 5 匹については 13 日間中間屠殺）
試験開始時週齢 9 週齢

投与期間：90 日間

投与方法：

観察・検査項目および結果：

臨床症状および死亡率；

全ての動物について臨床症状、瀕死状態および生死を毎日 2 回（週末あるいは祭日は 1 回）観察した。投与期間中は毎週、詳細な身体検査も実施した。

検体投与に関連した症状および死亡は認めなかった。

体 重；各動物について投与開始時、その後投与期間を通して週 1 回、B
体重を測定した。ま

中間屠殺群の雌雄および最終屠殺群の雄では体重変化を認めなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表. 最終屠殺群の体重変化

性		雄				雌			
投与量 (ppm)									
体重									

↑ : P<0.05 , ▲ : P<0.01 (Dunnett's test or Mann-Whitney's test)

表中の数値は、各対照群を 100 とした場合の値

摂餌量 ; 全動物について給餌量と期間毎の残餌量を毎週測定した。

いずれの群においても摂餌量に変化を認めなかった。

検体摂取量 ; 平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与用量 (ppm)					
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	中間屠殺 (1 週)	雄			
		雌			
	最終屠殺 (1-12 週)	雄			
		雌			

屠殺後の検査 : 中間 (13 日間投与) および最終 (90 日間投与) 屠殺時、全生存動物について深麻酔下 (ペントバルビタール 50~60mg/kg 体重の腹腔投与) で放血し、屠殺した。屠殺前一晩絶食した。

全動物について肝臓および脳重量を測定した。肝臓および十二指腸は摘出して 10% 緩衝ホルマリンで固定して組織学および免疫組織学的に検査した。

死亡動物は剖検して全ての主要な臓器、組織、体腔を検査し、異常については記録し、摘出して組織学的に検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

最終体重および肝臓重量；雌雄共に最終体重に有意な変化を認めなかった。

表. 肝重量変化

性		雄				雌			
投与量 (ppm)		60	200	800	4000	60	200	800	4000
中間 屠殺									
最終 屠殺									

↑↓ : P<0.05 , ▲▼ : P<0.01 (Dunnett's test or Mann-Whitney's test)

表中の数値は、各対照群を 100 とした場合の値

肉眼的剖検所見；

表. 肝臓の肉眼的剖検所見の発生数

性		雄				雌			
投与量 (ppm)									
中間 屠殺									
最終 屠殺									

↑ : P<0.05 , ▲ : P<0.01 (フィッシャー検定/申請者により実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

肝臓の病理組織学的所見；

表. 肝臓の病理組織学的所見の発生数

性		雄					雌				
投与量 (ppm)											
中間 屠殺											
最終 屠殺											

▲ : P<0.01 (フィッシャー検定/申請者により実施)

肝細胞周期の評価；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表.

性		雄					雌				
投与量 (ppm)											
中間 屠殺											
最終 屠殺											

↑ : P<0.01 (Mann-Whitney's test)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

以上の結果から、肝臓の組織学的所見および肝細胞の増殖性から無毒性量は雌雄共に
と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(3) ラットを用いたイプロジオン単回経口投与後のホルモン測定

毒性資料No.原体-46

検体の純度：

供試動物：Cr1:CD (SD) ラット、1群雄各 20 匹 投与時週齢 13 週齢（馴致投与時は 12 週齢）、群分け時体重 389g~473g

投与方法：動物を強制経口投与に馴致させるために、イプロジオン投与前の 7 日間、毎日 1 回、水を経口投与（容量 5ml/kg 体重）した。イプロジオン投与時、イプロジオンを 0.4%メチルセルロース水溶液に懸濁させて所定濃度に調製した。

群構成および投与の概略を以下に示した。

表. 群構成

投与量 (mg/kg)	イプロジオン投与後採血までの時間				
	30 分	1 時間	2 時間	4 時間	24 時間
	20	20	20	20	20
	20	20	20	20	20
	20	20	20	20	20

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

数値は各群の動物数

図. 投与の概略

観察・検査項目および結果：

臨床症状および死亡率；

全ての動物について瀕死状態および生死を毎日 2 回確認した。

投与に関連した死亡は認めなかった。

体重；各動物について投与直前に体重を測定した。

ホルモン測定：各処理期間後（投与方法参照）、イソフルラン吸入麻酔下で腹部大動脈より血液採取した。血液はリチウムヘパリン処理したチューブに採取し、遠心分離して血漿試料としてホルモン測定するまで凍結保存した。ホルモン測定は黄体化ホルモン（LH）およびテストステロンについて実施した。

血漿テストステロン濃度；

血漿黄体化ホルモン（LH）濃度；

平均血漿ホルモン値を次の表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表. 平均血漿ホルモン値

	投与用量 (mg/kg)	投与後時間 (時間)				
		30分	1	2	4	24

↑↓ : P<0.01 (Bartlett または ANOVA + Dunnett 検定)

() 内は対照を 100 とした場合の値

本試験において、ラットへのイプロジオン単回経口投与後、血漿テストステロンおよび LH の急速で一過性的変化を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(4) ラットを用いたイプロジオン 14 日間経口投与後のホルモン測定

毒性資料No.原体-47

検体の純度：

投与期間：14 日間

供試動物：Cr1:CD (SD) ラット、1 群雄各 15 匹、投与開始時週齢 13 週齢、
投与開始時体重 314g～540g

投与方法：イプロジオンを 0.4%メチルセルロース水溶液に懸濁させて所定濃度に調製した。

群構成および最終投与の概略を以下に示した。

表. 群構成

投与量 (mg/kg)	イプロジオン投与（最終投与）後採血までの時間			
	1 時間	2 時間	4 時間	24 時間
0	15	15	15	15
	15	15	15	15
	15	15	15	15
	15	15	15	15

数値は各群の動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

図. 最終投与の概略

観察・検査項目および結果：

臨床症状および死亡率；

全ての動物について毎日、臨床症状を観察して記録した。瀕死状態および生死は毎日2回（週末および祭日は1回）確認した。

300mg/kg/日投与で主に2週目に肛門性器周囲の汚れが全60例中8例に認められた。

投与に関連した死亡は認めなかった。

6mg/kg/日投与で1例、70mg/kg/日投与の2例が投与ミスにより死亡あるいは切迫屠殺した。

体重；各動物について初回投与日、試験7日および13日に体重を測定した。

摂餌量；期間毎の給餌量および残餌量を毎週測定した。また、こぼれた飼料についても記録した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

ホルモン測定：最終投与後の各処理時間経過後（投与方法参照）、イソフルラン吸入麻酔下で腹部大動脈より血液採取した。血液はリチウムヘパリン処理したチューブに採取し、遠心分離して血漿試料としてホルモン測定するまで凍結保存した。ホルモン測定はテストステロンおよび黄体化ホルモン（LH）について実施した。

血漿テストステロン濃度；

血漿黄体化ホルモン（LH）濃度；

表. 平均血漿ホルモン値

	投与用量 (mg/kg)	投与後時間（時間）			
		1	2	4	24

↑↓ : P<0.05、▲▼ : P<0.01

(Bartlett, Kruskal-Wallis または ANOVA + Dunnett または Mann-Whitney U 検定)

() 内は対照を 100 とした場合の値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

イプロジオン投与に関連した死亡はいずれの投与群においても認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(5) ラットを用いたイプロジオン 14 日間経口投与後の精巢間質細胞の増殖性

毒性資料No.原体-48

検体の純度

投与期間：14 日間

供試動物：Cr1:CD (SD) IGS ラット、1 群雄各 15 匹、投与開始時週齢 13 週齢、
投与開始時体重 416g～526g

投与方法：イプロジオンを 0.4%メチルセルロース水溶液に懸濁させて所定濃度に調製した。

観察・検査項目および結果：

臨床症状および死亡率；

全ての動物について毎日、臨床症状を観察して記録した。瀕死状態および生死は毎日 2 回（週末および祭日は 1 回）確認した。

体重；各動物について初回投与日、試験 7 日時に体重を測定した。

最終屠殺

表. 体重変化 (平均体重 / [平均体重増加量 (1 日あたり)])

投与化合物	投与用量 (mg/kg/日)	測定時期 (日)	
		7	14
イプロジオン			

↓ : P<0.05、↓ : P<0.01

(Bartlett または Kruskal-Wallis + Dunnett または Mann-Whitney 検定)
(F 検定 + t-test または修正 t-test)

数値は対照を 100 とした場合の値

摂餌量；期間毎の給餌量および残餌量を毎週測定した。また、こぼれた飼料についても記録した。

イプロジオン投与群では変化はみられなかった。

屠殺後の検査：試験 15 日目、全ての生存動物について

について深麻酔下 (ペントバルビタール 60mg/kg 体重の腹腔投与) で放血し、屠殺した。屠殺前一晩絶食した。

全動物について剖検し、全ての主要な臓器、組織、体腔を検査し、異常について記録した。精巣および脳重量を測定した。精巣および十二指腸は摘出して 10%緩衝ホルマリンで固定し、組織学および免疫組織学的に検査した。

全ての投与群の全動物について、精巣 (両側) と十二指腸のヘマトキシリン・エオジン染色標本作製し、精巣については全動物を組織学的に検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

精巣重量；

イプロジオン投与群では精巣重量に意義のある変化を認めなかった。

表. 精巣重量

投与化合物	投与用量 (mg/kg/日)	最終体重	実重量	対脳重量比	対体重比
イプロジオン					

↑ : P<0.05、↓ : P<0.01

(Bartlett または Kruskal-Wallis + Dunnett または Mann-Whitney 検定)

(F 検定 + t-test または修正 t-test)

数値は対照を 100 とした場合の値

組織学的検査；

いずれの投与群にも投

与に関連した変化を認めなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表.

投与化合物	投与用量 (mg/kg/日)	14日間投与後の BrdU 標識率

↑ : P<0.05、▲ : P<0.01

(Bartlett + Dunnett または Mann-Whitney 検定)

(F 検定 + t-test または修正 t-test

)

() 内の数値は対照を 100 とした場合の値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

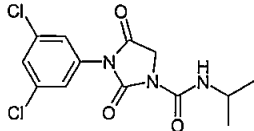
(6) 前立腺ホルモン受容体との結合試験及び雄ラットの内分泌系への影響試験

毒性資料No.原体-49

検体の純度

供試動物：CD Cr1:CD™(SD)BR 雄ラット

使用した主要代謝物一覧：

名称(略称)	由来	構造式
イプロゾン	親化合物	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

使用した主要代謝物一覧（続き）：

名称(略称)	由来	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表. 検査競合剤及び試験濃度

競合剤	濃度範囲 (nM)

[結果の解析]

試験結果：

競合剤	C ₅₀ (nM)	相対結合率 (%)
ジヒドロテストステロン	3.5	100
テストステロン	10	35
フルタミド	27000	0.013
ヒドロキシフルタミド	2200	0.16
イプロジオン	>1000000	<0.00035

イプロジオン及びフルタミドは受容体に親和性をほとんど示さなかった。ヒドロキシフルタミドは弱い親和性がみられたもののその程度は相対結合率では対照の0.0064%に過ぎなかった。これに対し、ジヒドロテストステロン、テストステロンでは対照とほぼ同程度の、ヒドロキシフルタミドではこれより弱い、フルタミドではさらに弱い親和性がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

プロット2

結果を示す。

表. プロット2の結果

競合剤	C ₅₀ (nM)	相対結合率 (%)

プロット3

表. プロット3の結果

競合剤	C ₅₀ (nM)	相対結合率 (%)

実験2：検体の15日間連続経口投与後の血清中の各種性ホルモンを測定

試験動物： 約11週齢、1群雄6匹、

投与期間：15日間

投与方法：

観察・検査項目および結果：

一般状態、死亡率：投与期間中、一般状態は一日2回観察した。

一般症状に変化は見られず、死亡例もみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

体重及び摂餌量：体重は毎日、摂餌量は週1回測定した。

表. 投与期間中の摂餌量 (g)

	対照群					
1 週目	30.28					
2 週目	30.27					

↓ : P<0.05 (Dunnett's test)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表. 血液中のホルモン濃度

ホルモン					

↑ ↓ : P<0.05 (ANOVA)

表中の数値は、対照群を 100 とした場合の値

臓器重量：投与終了後以下の臓器重量を測定し対体重比も算出した。

肝臓、精巣(左右)、精巣上体(左右)、総副性器(精囊、前立腺、凝固腺の合計)、前立腺、精囊

結果を次表に示す。

表. 臓器重量

臓器重量					
最終体重					

*TASO (Total Accessory sex organs): 精囊、前立腺、凝固腺の合計

↑ ↓ : P<0.05 , ▲ ▼ : P<0.01 (Dunnett's test または Mann-Whitney's test)

表中の数値は、対照群を 100 とした場合の値

実験 3 : 30 日間経口投与後の内分泌系への影響

試験動物 : 約 9~10 週齢、一群雄 18 匹、体重 336~423 g

投与期間 : 30 日間

以下の日程で投与及び採血を行った。

1-24 日 投与

25 日目 頸静脈にカニューレ装着手術

25-30 日 投与継続

30 日目 最終投与日。午前の投与後 0、2、8 及び 10 時間後 (午後の投与の直前) にカニューレから各 0.6ml 採血。また、2 時間後から 6 時間後までの 4 時間、10 分毎に 0.6ml 採血。血液は直ちに遠心して血漿とし、分析まで冷凍保管し、血球は静脈流に戻した。

31 日目 剖検時に採血。

観察・検査項目および結果 :

一般状態、死亡率 : 投与期間中、一般状態は一日 2 回観察した。

体重及び摂餌量 : 体重及び摂餌量は週 1 回測定した。

体重推移を次頁の図に、摂餌量を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表. 摂餌量 (g)

↓ : P<0.05 (ANOVA)

血漿中のホルモン検査：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表. 血漿中ホルモン濃度 (ng/ml)

項目	検査時期					
	30日	平均値				
		最高値				
	31日剖検時					
	30日	平均値				
		最高値				
	31日剖検時					
	30日	平均値				
		最高値				
	31日剖検時					
	31日剖検時					

↑ ↓ : P<0.05 (ANOVA または Mann-Whitney)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

臓器重量：投与終了後剖検し、以下の臓器重量を測定し対体重比も算出した。

肝臓、副腎、精巣(左右)、精巣上体(左右)、総副生殖器(精嚢、前立腺、凝固腺の合計)、前立腺、精嚢

表. 臓器重量

項 目				
最終体重				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表. 臓器重量 (続き)

項 目				

*TASO (Total Accessory sex organs): 精嚢、前立腺、凝固腺の合計

↑ ↓ : $P < 0.05$ 対照群との比較で有意 (Dunnett's test or Mann-Whitney's test)

病理組織学的検査 ; 剖検時に全ての動物について肝臓、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢を病理組織学的検査に供した。

結果を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表. 病理組織学的所見発生数

臓器／所見					

太字は検体投与に関連すると考えられる変化。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(7) *in vitro* ラット精巣に対する内分泌毒性試験

毒性資料No.原体-50

検体の純度：

供試動物：Cr1:CD (SD) BR ラット、1 群雄各 12 匹、試験開始時約 9 週齢、
群分け時体重 282g~317g

試験方法及び結果：

一般観察及び死亡；

検体投与に関連した一般状態の変化や死亡は認めなかった。

体重；

検体投与群では7日目から対照群に比して有意に体重が低値($P < 0.05$, 93*)で、
14日目の体重は約10% ($P < 0.05^*$) 低かった。

摂餌量及び検体摂取量；

検体投与群では摂餌量が低下し、対照群に比して約20% ($P < 0.05$; ANOVA 検定)
低かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

臓器重量；

有意差を認めた臓器重量の変化を次表に示した。

表. 臓器重量

用量		0ppm (対照)	3000ppm

数値は対照群を 100 とした場合の値を示した。

↑ ↓ : P<0.05 (ANOVA 検定)

剖検時の内分泌測定；

↑ : P<0.05 (ANOVA 検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表.

。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表. 培地中のテストステロン測定結果

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

イプロジオンを
たところ、

で雄ラットに 14 日間にわたり投与し
が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(8) *in vivo* ラット精巣に対する内分泌毒性試験

毒性資料No.原体-51

検体の純度：

供試動物：Cr1:CD (SD) BR ラット、2日間、7日間及び14日間投与各群雄15匹、
試験開始時約9週齢、群分け時体重 263g~324g

試験方法及び結果：

一般観察及び死亡；

投与期間中は毎日、一般状態及び死亡を観察した。

検体投与に関連した一般状態の変化や死亡は認めなかった。

体重；

2日間投与群は投与1日及び3日、7日間投与群は投与1日及び7日、14日間投与群は投与1、7及び14日に体重を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

飲水量、摂餌量及び検体摂取量；

2日間投与群は投与1日及び3日、7日間投与群は投与1日及び7日、14日間投与群は投与1、7及び14日に摂餌量及び飲水量を測定した。

臓器重量；

剖検時、以下の臓器について臓器重量を測定した。

重量測定後は左側精巣を除いて廃棄した。左側精巣はホルモン測定するために、測定まで凍結保存した。

肝臓、副腎、腎臓、精巣上体、精巣、総副生殖器（精嚢、前立腺及び凝固腺）

有意差を認めた臓器重量の変化を次の表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(9) イプロジオン、
害に関する作用機作解明試験

によるテストステロン分泌阻

毒性資料No. 原体-52

検体： イプロジオン分析標準品

試験方法：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

試験結果：

数値は平均値±標準偏差

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 ステロイド基質の存在下でのテストステロン分泌量 (ng/10⁶細胞)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

図 イプロジオン及び代謝物RP 36112、RP 36115によるテストステロン阻害の作用機作